

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年1月22日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007450 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/08, 209/10, A61K
31/404, A61P 3/06, 9/00, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009012

(22) 国際出願日: 2003年7月16日 (16.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-208878 2002年7月17日 (17.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 神谷 尚治 (KAMIYA, Shouji) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 井貝 美穂 (IKAI, Miho) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 高橋 健司 (TAKAHASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 樽見 忠亜 (TARUMI, Tadatsugu) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 笠井 正哉 (KASAI, Masayasu) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP).

株式会社内 Kyoto (JP). 吉見 彰久 (YOSHIMI, Akihisa) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 白波瀬 弘明 (SHIRAHASE, Hiroaki) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

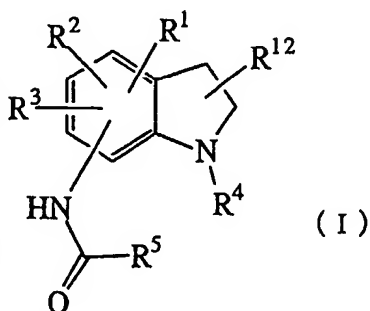
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL INDOLINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規インドリン化合物およびその医薬用途



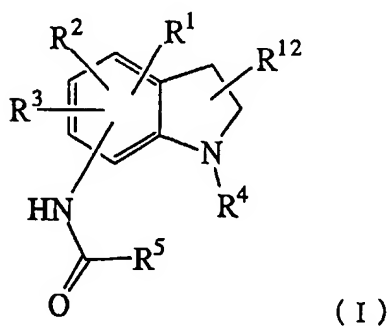
(57) Abstract: An indoline compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols have the same meanings as in the description) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound; and a medicinal composition containing the indoline compound or pharmaceutically acceptable salt. The compound is excellent in ACAT inhibitory activity and lipid peroxidation inhibitory activity and is useful as an ACAT inhibitor or lipid peroxidation inhibitor.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



〔式中、各記号は明細書中と同意義を示す。〕で表されるインドリン化合物またはその医薬上許容される塩、および当該インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物を提供する。本発明化合物は優れた A C A T 阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、A C A T 阻害剤または脂質過酸化阻害剤として有用である。

明細書

新規インドリン化合物およびその医薬用途

技術分野

- 本発明は、新規インドリン化合物およびその医薬用途に関する。より詳細に
- 5 は、アシルーコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、「ACAT」という）の阻害作用および脂質過酸化の阻害作用を持つ新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

背景技術

- 動脈硬化症は種々の循環器疾患の要因として極めて重要なことは周知のこと
- 10 であり、動脈硬化の進展の抑制あるいは動脈硬化の退縮を目指して、活発な研究がなされている。

- 近年、血液中のコレステロールがコレステロールエステルとして動脈壁中に蓄積することが動脈硬化症の進展に重要な要因となっていることが明らかにされてきた。従って、血液中のコレステロール量を低下させることは、動脈壁中
- 15 のコレステロールエステルの蓄積を低減し、動脈硬化症の進展抑制および退縮に有効である。血液中のコレステロール量を低下させる薬剤としてコレステロール合成阻害剤や胆汁酸吸収阻害剤などが用いられ、有効性が認められているものの、臨床効果が明確で副作用の少ない理想的な薬剤はまだ実現されていない。

- 20 食物中のコレステロールは、小腸粘膜中でエステル化された後、カイロミクロンとして吸収され血液中に移行する。この小腸粘膜中のコレステロールエステルの生成に、ACATが重要な役割を演じていることが知られている。また、肝臓で合成されたコレステロールは、ACATによりエステル化された後、超低比重リポタンパク（VLDL）として血液中に分泌される。従って、小腸粘
- 25 膜および肝臓中のACATを阻害してコレステロールのエステル化を抑制することにより、血液中のコレステロール量を低下させることができると考えられる。

さらに効果的に動脈硬化を予防ないし治療する薬剤として、動脈壁中へのコレステロール沈着をより直接的に阻害する薬剤が期待され、活発に研究されているが、未だ理想的な薬剤は実現されていない。動脈壁では、マクロファージや平滑筋細胞の A C A T によりコレステロールがエステル化され、コレステロールエステルとして蓄積されるため、動脈壁中の A C A T を阻害することによりコレステロールエステルの蓄積を有効に抑制することが期待される。

以上のことから、A C A T 阻害剤は、小腸でのコレステロールの吸収、肝臓からのコレステロールの分泌および動脈壁へのコレステロールの蓄積を抑制することにより、高脂血症および動脈硬化症等に対する有効な薬剤になると考えられる。

従来、かかる A C A T 阻害剤として、例えば、アミドおよび尿素誘導体 (J. Med. Chem., 29 : 1131 (1986)、特開平 2-117651 号公報、特開平 2-7259 号公報、特開平 4-234839 号公報、特開平 4-327564 号公報、特開平 5-32666 号公報等参照) が報告されている。しかしながら、これら化合物の創製および薬理学的研究は未だ十分とはいえない。まず、これらの化合物においてその A C A T 阻害作用による血液中コレステロール低下作用および動脈壁中コレステロール蓄積抑制作用が、臨床における動脈硬化症の進展抑制および退縮に十分有効であるかどうか未だ明確でない。また、従来の A C A T 阻害剤の多くは極めて脂溶性が高いため経口吸収性が低い場合が多く、経口吸収性が良好な場合は副腎、肝臓等の臓器障害を引き起こすことが懸念される。さらに、高脂溶性、低吸収性の A C A T 阻害剤は臨床において下痢を引き起こす恐れがある。

一方、動脈壁中でコレステロールエステルとして蓄積されるコレステロールの細胞内取り込みには低比重リポタンパク (L D L) の過酸化変性も重要な役割を演じている。さらに、生体における脂質の過酸化は、動脈硬化症や脳および心臓血管系における虚血性疾患の発症と深い関わりがあることが知られている。

従って、ACAT阻害作用と脂質過酸化阻害作用を併せ持つ化合物は、動脈壁中へのコレステロールエステルの蓄積をより効果的にかつ確実に減少させるとともに、生体内の脂質の過酸化をも阻害することにより、これらに起因する種々の血管病変を予防および治療することができ、医薬品としての有用性が高い。

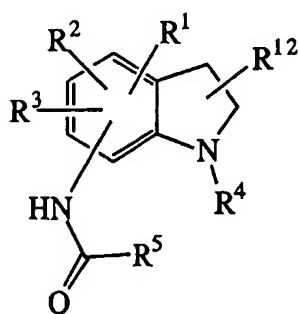
本発明は、ACAT阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有する化合物、およびその医薬用途（特に、ACAT阻害剤、脂質過酸化阻害剤）の提供を目的とする。

発明の開示

- 10 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明の新規インドリン化合物が、強いACAT阻害作用を有するだけでなく、脂質過酸化阻害作用も併せ持ち、優れた経口吸収性を有し、強い抗高脂血症作用および抗動脈硬化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

- 15 1) 一般式 (I)



(I)

- {式中、R¹およびR³は同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、R²は-NO₂、-NH SO₂ R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷は水素原子、-COR¹³ (R¹³は水素原子または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す]、-NHCONH₂ または-NH SO₂ R⁶ [R⁶はアルキル基、アリール基または-NHR⁷ (R⁷は水素原子、-COR¹³ (R¹³は水素原子

- または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す] で置換された低級アルキル基を示し、 R^4 は水素原子、ヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、 $-COR^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す)、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し、 R^5 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示し、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基を示す) で表される新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 2) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R^2 が $-NO_2$ 、 $-NHSO_2R^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-NHR^7$ (R^7 は水素原子、 $-COR^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す]、 $-NHCONH_2$ または $-NHSO_2R^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-NHR^7$ (R^7 は水素原子、 $-COR^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す] で置換された低級アルキル基であり、 R^4 が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基であり、そして R^5 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基であり、そして R^{12} が水素原子である、上記 1) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 3) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NHSO_2R^6$ [R^6 はアルキル基または $-NHR^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] であり、 R^4 がヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、 $-COR^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す)、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、 R^5 がアルキル基であり、 R^{12} が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級

アルキル基である、上記 1) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

4) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ [R^6 はアルキル基または $-NH R^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] または $-NH CONH_2$ である、上記

5 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

5) 一般式 (I) 中、 R^2 または $-NHCOR^5$ がインドリンの 5 位に結合し、他方がインドリンの 7 位に結合する、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

6) 一般式 (I) 中、 R^2 がインドリンの 5 位に結合し、 $-NHCOR^5$ がインドリンの 7 位に結合する、上記 3) 記載の新規インドリン化合物またはその
10 医薬上許容される塩。

7) 一般式 (I) 中、 R^2 がインドリンの 5 位に結合し、 $-NHCOR^5$ がインドリンの 7 位に結合する、上記 4) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

8) 一般式 (I) 中、 R^4 が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、 $R^{1,2}$ が水素原子または低級アルキル基である、上記 6) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
15

9) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、上記 8) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 10) 一般式 (I) 中、 $R^{1,2}$ がインドリンの 2 位に結合する、上記 6) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

11) 一般式 (I) 中、 R^4 がアルキル基であり、 $R^{1,2}$ が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である、上記 10) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

25 12) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、上記 11) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

13) 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基であり、 R^5 がアル

キル基である、上記 7) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

1 4) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ (R^6 はアルキル基を示す) である、上記 1 3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- 5 1 5) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ [R^6 は $-NHR^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] である、上記 1 3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

1 6) 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH CONH_2$ である、上記 1 3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- 10 1 7) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (5) のいずれかである、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- 15 (2) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (2-メチルプロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- 20 (5) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

1 8) 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、上記 2) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- 25 (1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N- (1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

19) 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、上記2)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

5 (2) N-(5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

20) 一般式(I)の化合物が次の(1)~(6)のいずれかである、上記2)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-(4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

15 (4) N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N-[4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

21) 一般式(I)の化合物が次の(1)~(7)のいずれかである、上記2)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

25 (2) N-(7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(3) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルイン

ドリン-5-イル]-2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(4) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル]-2, 2-ジメチルオクタンアミド、

(5) N-[4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン-5-イル]-2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(6) N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(7) N-(4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド。

10 22) 一般式(I)の化合物が次の(1)~(5)のいずれかである、上記2)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-(5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N-[5-(N-アセチルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

20 (5) N-[5-(N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

23) 一般式(I)中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ (R^6 はアルキル基を示す)である、上記9)または12)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

24) 一般式(I)中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ [R^6 は $-NHR^7$ (R^7 は水素原子を示す)を示す]である、上記9)または12)記載の新規インドリン化

合物またはその医薬上許容される塩。

25) 一般式(I)の化合物が次の(1)～(6)のいずれかである、上記2)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-(1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-[1-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(3) N-(1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N-(1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N-(1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N-(1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

26) 一般式(I)の化合物がN-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチル-2-ブテニル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドである、上記3)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

27) 一般式(I)の化合物が次の(1)～(6)のいずれかである、上記3)記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N-[1-(2-エトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-[1-(2-エトキシエチル)-2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- (3) N- [1- (2-メトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (4) N- [1- (2-メトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 5 (5) N- [1- (2-エチルチオエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、
- (6) N- [4, 6-ジメチル-1- (2-メチルチオエチル) -5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩。
- 10 28) 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (4) のいずれかである、上記3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- (1) N- (2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 15 (2) N- (2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (3) N- (2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 20 (4) N- (2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
- 29) 一般式 (I) の化合物が次の (1) または (2) である、上記3) 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 25 (1) N- [1- (2-エトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(2) N-〔1-(2-メトキシエチル)-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル〕-2, 2-ジメチルプロパンアミド。

30) 上記1)～29)のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

5 31) 上記1)～29)のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなるアシル-コエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

32) 上記1)～29)のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる脂質過酸化阻害剤等に関する。

10 発明の実施の形態

本明細書中に用いられている各記号について、以下に説明する。

R^1 、 R^3 および R^{13} における低級アルキル基としては、好ましくは炭素数 1～6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

15 R^1 および R^3 における低級アルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1～6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

20 R^2 における $-NH SO_2 R^6$ で置換された低級アルキル基の低級アルキル基としては、好ましくは炭素数 1～6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1, 1-ジメチルエチル、2, 2-ジメチルプロピル等が挙げられる。 $-NH SO_2 R^6$ は低級アルキル基の置換可能な位置に 1 個置換する。

R^4 におけるヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基のアルキル基

としては、好ましくは炭素数 1 ~ 20 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、

5 トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、ノナデシル、イコシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルブチル、4, 4-ジメチルペンチル等が挙げられる。ヒドロキシ基は低級アルキル基の置換可能な位置に 1 または 2 個置換する。

- 10 R^4 における低級アルケニル基としては、好ましくは炭素数 3 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

- R^4 および $R^{1,2}$ における低級アルコキシ低級アルキル基としては、その低級
- 15 アルコキシ部は好ましくは炭素数 1 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、低級アルキル部は先に記載した低級アルキル基が挙げられ、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、イ
- 20 ソプロポキシメチル、イソプロポキシエチル、ブトキシメチル、ブトキシエチル等が挙げられる。

- R^4 および $R^{1,2}$ における低級アルキルチオ低級アルキル基としては、その低級アルキルチオ部のアルキル部は好ましくは炭素数 1 ~ 6 であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、低級アルキル部は先に記載した低級アルキル基
- 25 が挙げられ、例えば、メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、メチルチオブチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル、プロピルチオメチル、プロピルチオエチル、イソプロピルチオメチル、イソプロピルチ

オエチル、ブチルチオメチル、ブチルチオエチル、tert-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオエチル、ペンチルチオメチル、ペンチルチオエチル、ヘキシルチオメチル等が挙げられる。

5 R⁴およびR⁵におけるシクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3～8であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

R⁴におけるシクロアルキルアルキル基としては、そのシクロアルキル部は好ましくは炭素数3～8であり、アルキル部は好ましくは炭素数1～3であり、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、
10 シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル等が挙げられる。

R⁵およびR⁶におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～20であり、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、ノナデシル、イコシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルブチル、4, 4-ジメチルペンチル等が挙げら
20 れる。

R⁵およびR⁶におけるアリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

R⁷における低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
25

一般式(I)の新規インドリン化合物の好適な具体例としては、例えば、N

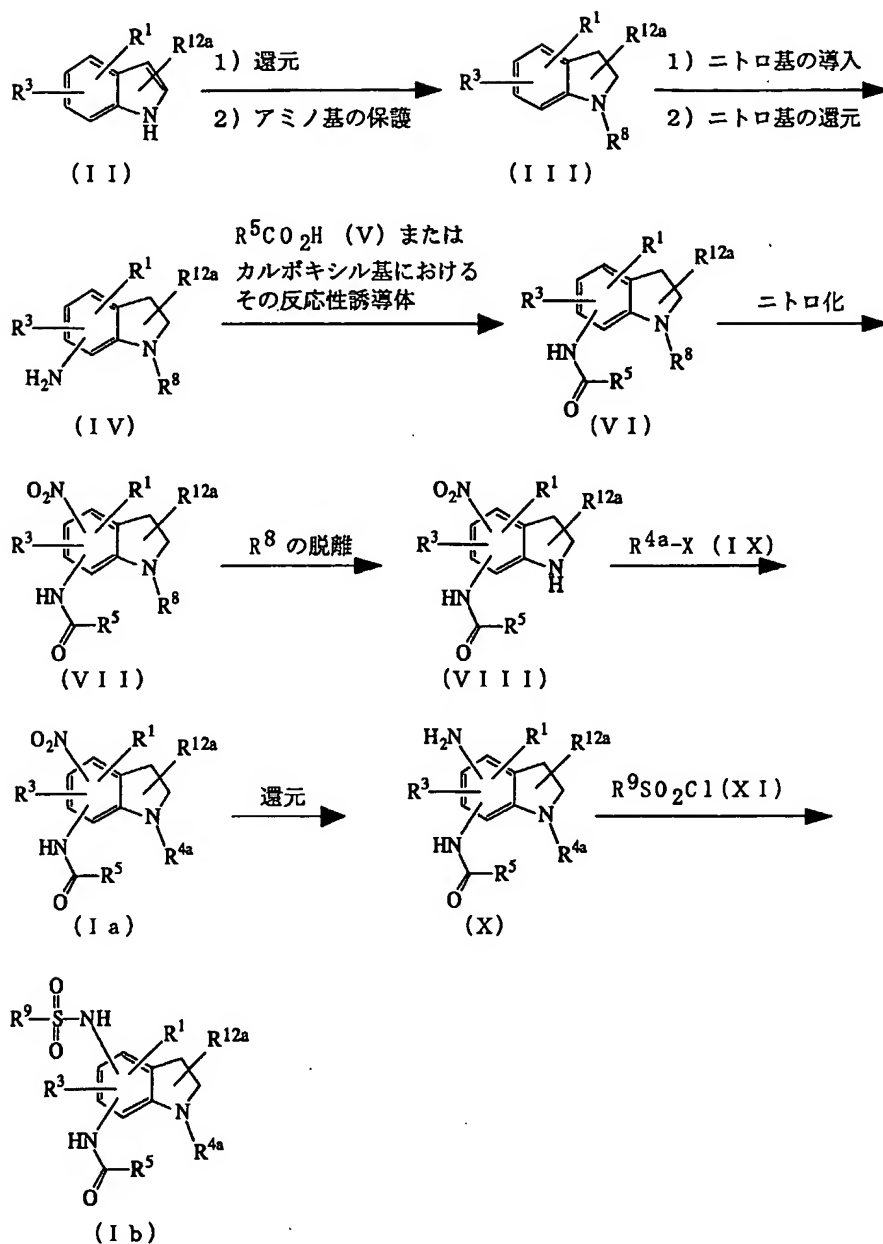
- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (2-メチルプロピル) インドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (1-ブチル-5-メタン
- 5 スルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (5-
- 10 -メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-
- 15 - (5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-
- 20 (4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- [4, 6-ジメチル-1- (2-メチルプロピル) - 5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロ
- 25 パンアミド、N- [4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) - 5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N- (7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン

- 5 -5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、N-(7-メタンスルホ
ニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウ
ンデカンアミド、N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジ
メチルインドリン-5-イル] - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、N-
5 [7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5
-イル] - 2, 2-ジメチルオクタンアミド、N-[4, 6-ジメチル-7-
(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン-5-イル] - 2, 2-ジメチ
ルウンデカンアミド、N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノイ
ンドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、N-(4, 6-
10 ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカ
ンアミド、N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-
7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(5-メタンスルホニル
アミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) - 2,
2-ジメチルプロパンアミド、N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-
15 ウレイドインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-
[5-(N-アセチルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オク
チルインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[5-
(N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-
オクチルインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-
20 (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインド
リン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2, 2-
ジメチルプロピル)-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインド
リン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-シクロブチ
ルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-
25 イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-シクロペンチル-5-
メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-
ジメチルプロパンアミド、N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジ

- メチル-1-(3-メチル-2-ブテニル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-エトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-エトキシエチル)-2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-メトキシエチル)-2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-エチルチオエチル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、N-(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-エトキシエチル)-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-[1-(2-メトキシエチル)-

ル) - 5 - メタンスルホニルアミノ - 4 , 6 - ジメチルインドリン - 7 - イ
ル] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド等、またはその医薬上許容される塩が
挙げられる。

- 化合物 (I) は、医薬上許容される塩を形成していてもよい。化合物 (I)
- 5 が塩基性の基を有する場合は酸付加塩を形成することができるが、かかる酸付
加塩を形成するための酸としては、塩基性部分と塩を形成し得、かつ医薬上許
容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては塩酸、硫酸、リン酸、
硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタ
ンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。
- 10 本発明の新規インドリン化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、以
下の製法のいずれかの方法により製造することができる。
- (製法 1)



- [式中、 R^1 、 R^3 および R^5 は、それぞれ前記と同意義であり、 R^{4a} は、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を示し、 R^8 はアミノ保護基を示し、 R^9 はアルキル基またはアリール基を示し、 R^{12a} は、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を示し、そして X はハロゲン原子（塩素原子、臭素原子または
- 5

ヨウ素原子)、アルカンスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ等)またはアリールスルホニルオキシ(例えば、フェニルスルホニルオキシまたはトリルスルホニルオキシ等)等の脱離基を示す。]

- 5 製法 1 は、 R^2 が $-\text{NO}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す)である新規インドリン化合物 (I a) および (I b) を製造する方法である。

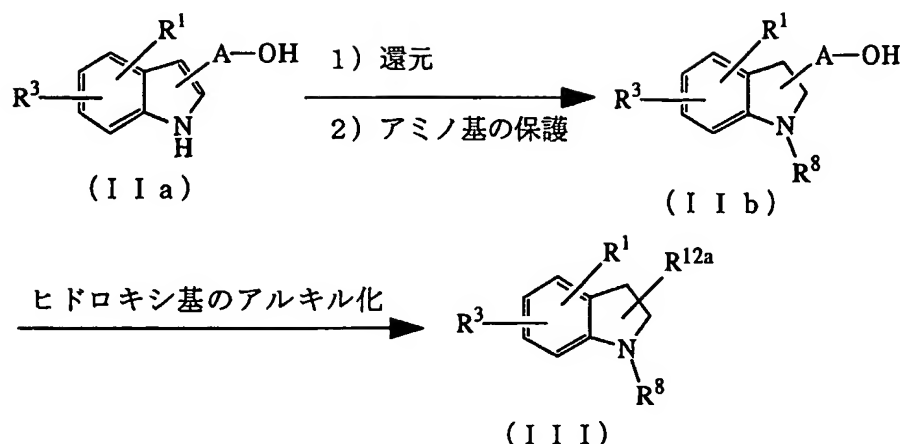
- R^9 のアミノ保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (以下、Boc という)、ベンジル、トリメチルシリル、トリチル等が挙げられる。
- 10 トキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (以下、Boc という)、ベンジル、トリメチル
- 15 シリル、トリチル等が挙げられる。

- R^{12a} が水素原子である化合物 (III) は、 R^{12a} が水素原子である化合物 (I I) [J. Eric Nordlander, et al., J. Org. Chem., 46, 778-782 (1981), Robin D. Clark, et al., Heterocycle, 22, 195-221 (1984), Vernon H. Brown, et al., J. Heterocycle. Chem., 6(4), 539-543 (1969)を参照] を還元してインドリン骨格に導き、次にアミノ基を保護して製造することができる。
- 20

R^{12a} が低級アルキル基である化合物 (III) は、 R^{12a} が低級アルキル基である化合物 (I I) [Beil 20, 311 を参照] から上記と同様の工程を経て製造することができる。

- 25 R^{12a} が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物 (III) は、製法 1-a に示す方法により製造することができる。

(製法 1-a)



[式中、 R^1 、 R^3 および R^8 は、それぞれ前記と同意義であり、 R^{12a} は低級アルコキシ低級アルキル基を、Aは低級アルキレン基を示す。]

R^{12a} が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物(III)は、化合物
 5 (II a) [Christopher A. Demerson, et al., J. Med. Chem., 19, 391-395 (1976), Gilbert Spadoni, et al., J. Med. Chem., 41, 3624-3634 (1998) を参照] を還元してインドリン化合物に導き、アミノ基を保護して化合物(II b)を得た後、次に自体既知の方法にてヒドロキシ基をアルキル化して製造することができる。

10 製法1の化合物(IV)は、化合物(III)のベンゼン環上に自体既知の方法にてニトロ基を導入し、パラジウム-炭素などの触媒を用いてニトロ基の還元を行うことにより製造することができる。

化合物(VI)は、化合物(IV)に化合物(V)またはカルボキシル基における反応性誘導体を反応させて製造することができる。

15 当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等

の塩基を使用することができる。

反応温度は通常 $-10 \sim 160^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は通常30分 \sim 10時間である。

化合物(V)は遊離カルボン酸のまま、またはその反応性誘導体として本反応に用いられ、いずれの態様も本反応に包含される。即ち、遊離酸あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩として、あるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸無水物、混合酸無水物[置換リン酸(ジアルキルリン酸等)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸等)等]、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等)等の反応性誘導体として当該反応に供される。

また、この反応において、化合物(V)を遊離酸または塩の状態で使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等のN, N'-ジ置換カルボジイミド類; 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物; N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物等の脱水剤等が用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

化合物(VIII)は、化合物(VI)を自体既知の方法にてニトロ化して化合物(VII)を得、得られた化合物(VII)のアミノ保護基 R^8 を脱離させることにより製造することができる。

アミノ保護基は、自体既知の方法によって脱離させることができ、その脱離手段としては、保護基の種類に応じて、例えば、ホルミル、tert-ブトキシカルボニル、トリチル等であれば、酸(塩酸やトリフルオロ酢酸等)によって

処理する方法、例えば、アセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等であれば、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム等）によって処理する方法、そして例えば、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル等であれば、パラジウム－炭素等を触媒に用いた接触還元等の方法が挙げられる。

化合物（I a）は、化合物（V I I I）に化合物（I X）を反応させることにより製造することができる。

当該反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

化合物（V I I I）と化合物（I X）との使用モル比は、特に限定はないが、化合物（V I I I）1モルに対して、1～5モル、好ましくは1～3モルの化合物（I X）を用いるのが好ましい。

本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム－tert－ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応温度は通常－10～100℃、好ましくは0～60℃であり、反応時間は通常30分～10時間である。

化合物（I b）は、化合物（I a）のニトロ基を自体既知の方法にて還元して化合物（X）を得、得られた化合物（X）に化合物（X I）を反応させることにより製造することができる。

化合物 (X) と化合物 (X I) との反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

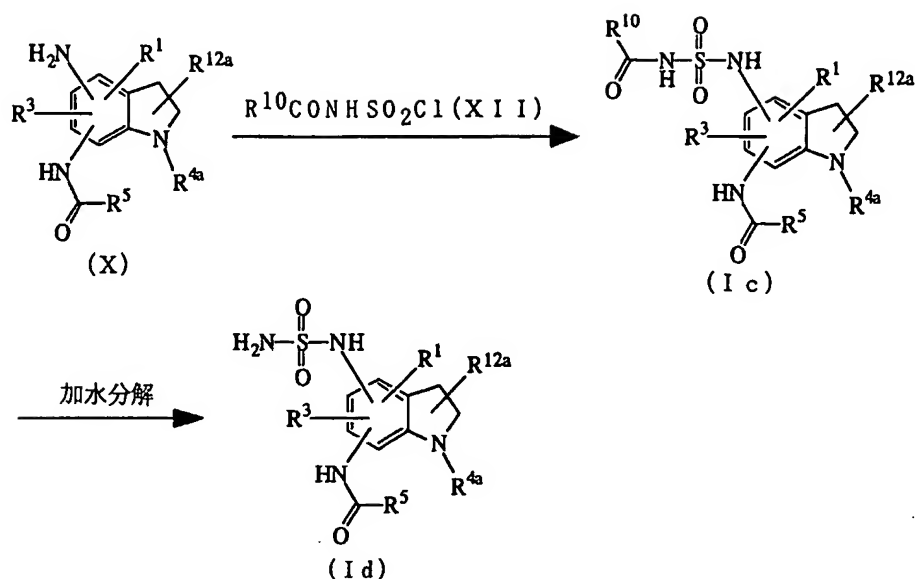
化合物 (X) と化合物 (X I) との使用モル比は、特に限定はないが、化合物 (X) 1 モルに対して、1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルの化合物 (X I) を用いるのが好ましい。

10 本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

化合物 (X) と塩基との使用モル比は、特に限定はないが、化合物 (X) 1 モルに対して、1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルの塩基を用いるのが好ましい。

20 反応温度および反応時間等の反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒等によって異なるが、通常、-30 ~ 150℃で、30分 ~ 10数時間である。

(製法 2)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 および R^{12a} は、それぞれ前記と同意義であり、 R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。]

製法 2 は、 R^2 が $-NHSO_2NHCO R^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す) または $-NHSO_2NH_2$ である新規インドリン化合物 (Ic) および (Id) を製造する方法である。

化合物 (Ic) は、化合物 (X) に化合物 (XI I) を反応させることにより製造することができる。

当該反応は、反応を阻害しない溶媒、例えば、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等、およびこれらの混合物中、塩基の存在下にて行われる。

化合物 (X) と化合物 (XI I) との使用モル比は、特に限定はないが、化合物 (X) 1 モルに対して、1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルの化合物 (XI I) を用いるのが好ましい。

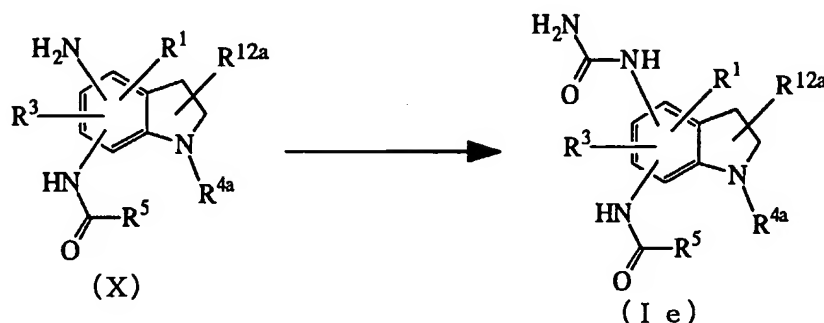
本反応において使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、

- 炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

反応温度は通常 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は通常30分～10時間である。

- 化合物(I d)は、化合物(I c)の $-\text{COR}^{10}$ 基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することにより製造することができる。

(製法3)

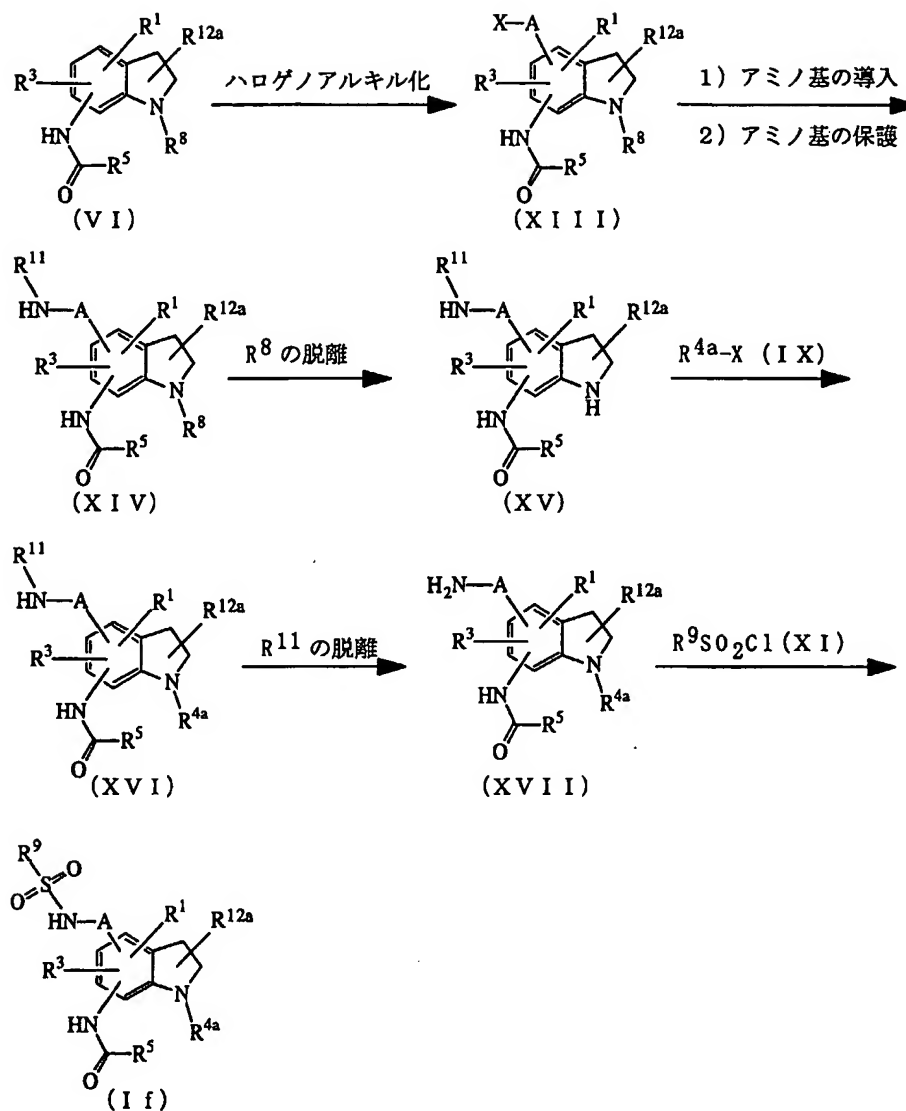


[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 および R^{12a} は、それぞれ前記と同意義である。]

- 15 製法3は、 R^2 が $-\text{NHCONH}_2$ である新規インドリン化合物(I e)を製造する方法である。

- 化合物(I e)は、シアン酸やクロロスルホニルイソシアネート等のイソシアネート類との付加反応、尿素との縮合反応等の一般的な尿素類の合成法 [S.R. Sandler, W.Karo, "Organic Functional Group Preparation", Vol.2, Academic Press (1971), Chapt.6] に従い、化合物(X)から製造することができる。

(製法 4)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{12a} および X は、それぞれ前記と同意義であり、 R^{11} はアミノ保護基を示し、そして A は低級アルキレン基を示す。]

製法 4 は、 R^2 が $-NHSO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す) で置換された低級アルキル基である新規インドリン化合物 (If) を製造する方法である。

化合物 (V I) にハロゲノメチル化 [R.C.Fuson. et al., Org. React., 1, 63(1969), G.A.Olah. et al., "Friedel Crafts and Related Reaction" Vol.2, 659(1964)参照] を行うとハロゲノメチル基を有する化合物 (X I I I) を製造することができ、また、導入したハロゲノメチル基のハ
5 ロゲン原子を自体既知の方法にてシアノ基に変換した後、そのシアノ基を加水分解してカルボキシ基またはアルコキシカルボニル基とし、得られたカルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を自体既知の方法にて還元してアルコール体に導き、アルコール体のヒドロキシ基をハロゲン化すればハロゲノエチル基を有する化合物 (X I I I) を製造することができる。さらに、この工程
10 を繰り返すことにより、ハロゲノプロピル基、ハロゲノブチル基等を有する化合物 (X I I I) をそれぞれ製造することができる。

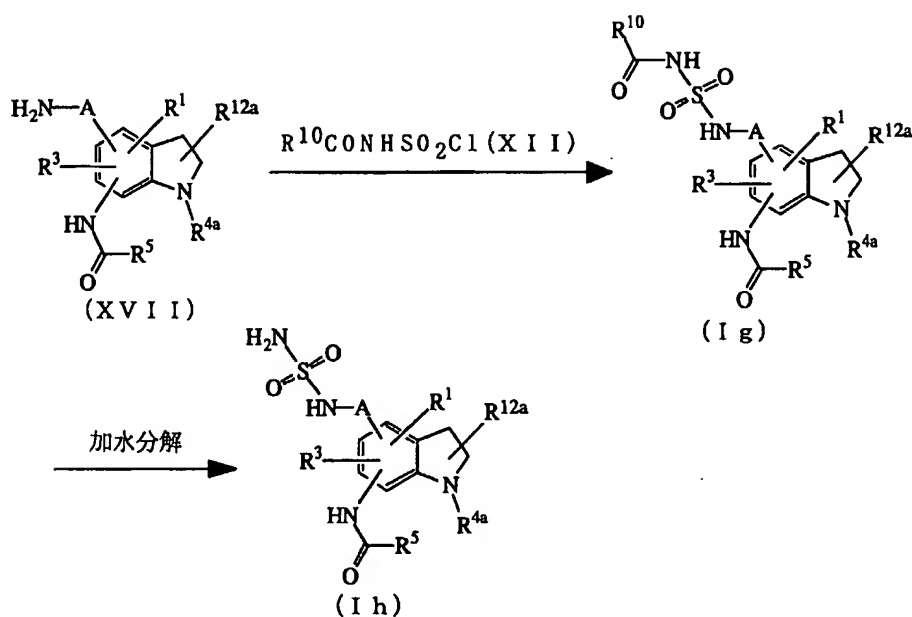
化合物 (X I V) は、化合物 (X I I I) に自体既知な置換基変換反応によってアミノ基を導入し、そのアミノ基を保護することにより製造することができる。ここで、 R^8 および R^{11} がともにアミノ保護基である化合物 (X I V)
15 が得られる。 R^8 および R^{11} として、例えば、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリ
20 クロロエトキシカルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、Boc、ベンジル、トリメチルシリル、トリチル等が用いられるが、 R^8 と R^{11} とは選択的に脱離可能な異なったアミノ保護基であることが必要である。

化合物 (X V I) は、製法 1 の化合物 (V I I) から化合物 (V I I I) を経て化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法によって、化合物 (X I V)
25 から製造することができる。

化合物 (X V I I) は、化合物 (X V I) のアミノ保護基 R^{11} を自体既知の方法によって脱離させることにより製造することができる。

化合物 (I f) は、製法 1 の化合物 (X) に化合物 (X I) を反応させて化合物 (I b) を製造する方法と同様の方法によって、化合物 (X V I I) から製造することができる。

(製法 5)



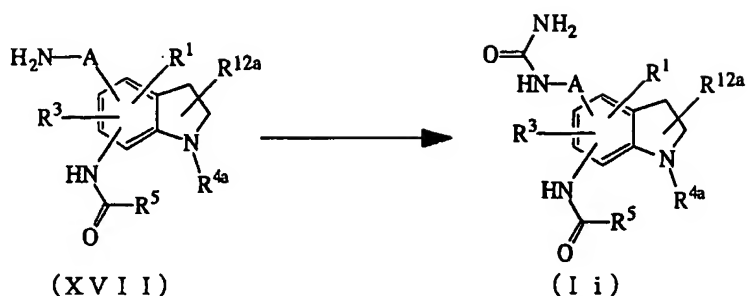
5

[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{12a} および A は、それぞれ前記と同意義である。]

製法 5 は、 R^2 が $-NHSO_2NHCOR^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す) または $-NHSO_2NH_2$ で置換された低級アルキル基である新規インドリン化合物 (I g) および (I h) を製造する方法である。

化合物 (I g) および (I h) は、製法 2 と同様の方法によって、化合物 (X V I I) から製造することができる。

(製法 6)

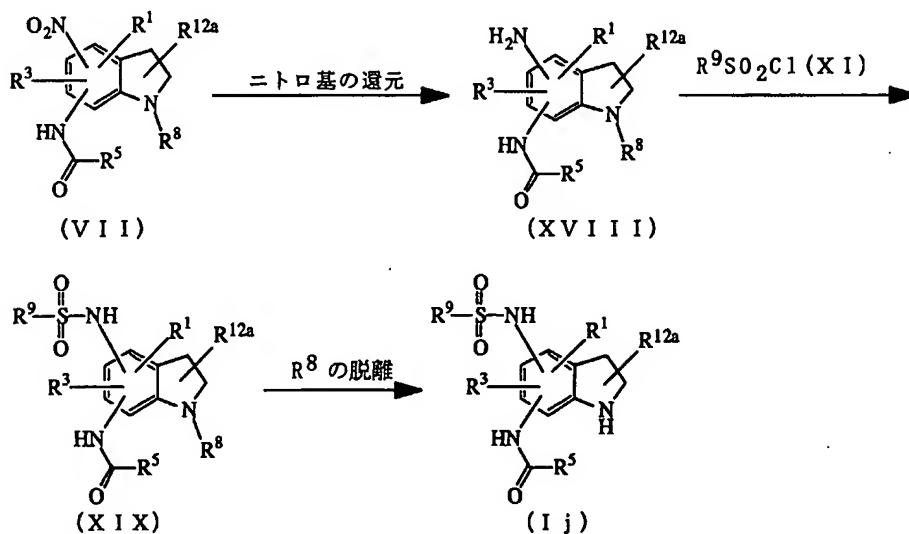


[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{12a} およびA は、それぞれ前記と同意義である。]

製法6は、 R^2 が $-NHCONH_2$ で置換された低級アルキル基である新規インドリン化合物(Ii)を製造する方法である。

化合物(Ii)は、製法3と同様の方法によって、化合物(XVII)から製造することができる。

(製法7)



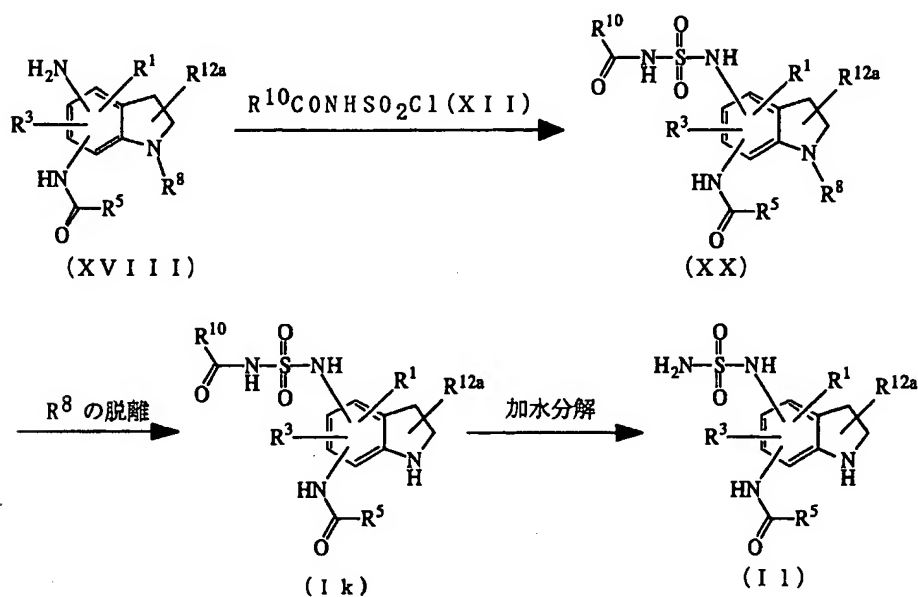
10 [式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^9 および R^{12a} は前記と同意義である。]

製法7は、 R^2 が $-NHSO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す)であり、 R^4 が水素原子である新規インドリン化合物(Ij)を製造する方法である。

化合物 (XIX) は、製法 1 の化合物 (Ia) から化合物 (X) を経て化合物 (Ib) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (VII) から製造することができる。

化合物 (Ij) は、化合物 (XIX) のアミノ保護基 R^8 を自体既知の方法
5 によって脱離させることによって製造することができる。

(製法 8)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} および R^{12a} は前記と同意義である。]

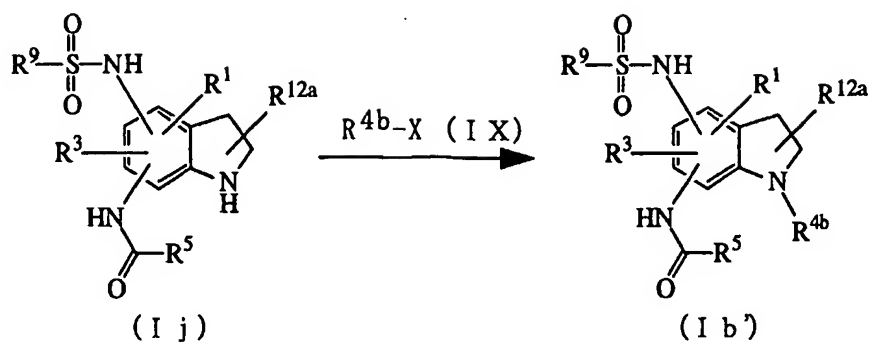
製法 8 は、 R^2 が $-NHSO_2NH-COR^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または
10 低級アルコキシ基を示す) または $-NHSO_2NH_2$ であり、 R^4 が水素原子である新規インドリン化合物 (Ik) および (I1) を製造する方法である。

化合物 (XX) は、製法 2 の化合物 (X) から化合物 (Ic) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (XVII) から製造することができる。

化合物 (Ik) は、化合物 (XX) のアミノ保護基 R^8 を自体既知の方法に
15 よって脱離させることによって製造することができる。

化合物 (I1) は、化合物 (Ik) の $-COR^{10}$ 基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。

(製法 9)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 および R^{12a} は前記と同意義であり、 R^{4b} はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルケニル基

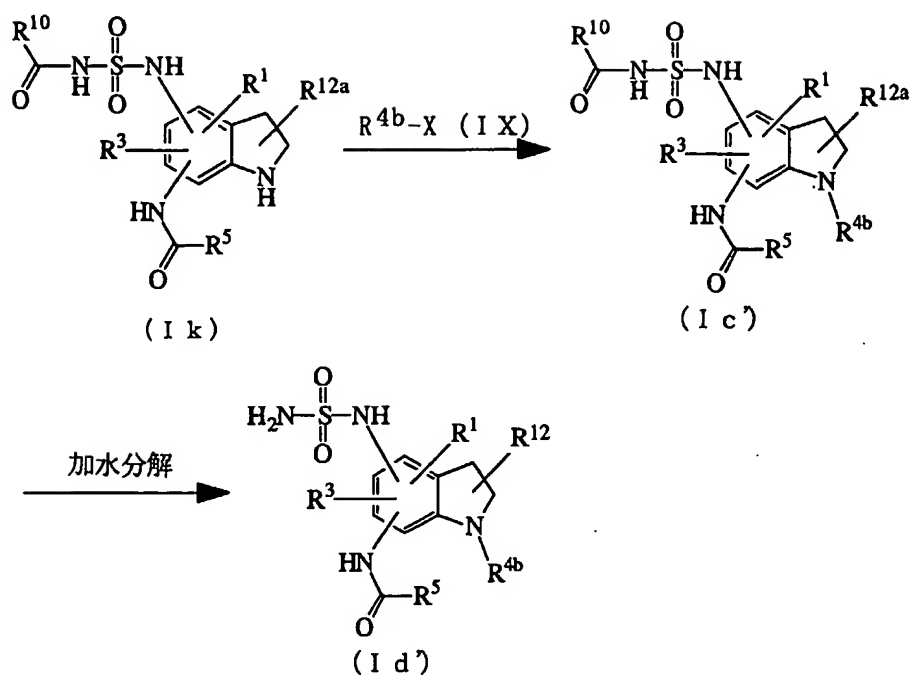
5 または低級アルコキシ低級アルキル基を示す。]

製法 9 は、新規インドリン化合物 (I b') を化合物 (I j) から製造する方法である。

化合物 (I b') は、製法 1 の化合物 (V I I I) に化合物 (I X) を反応させ化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法によって製造することができ

10 る。

(製法 10)

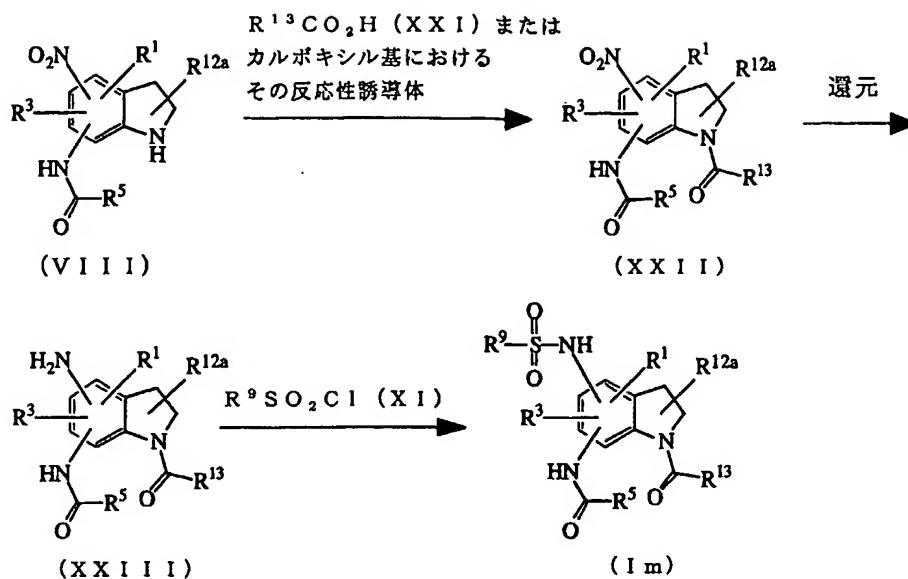


[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{10} および R^{12a} は前記と同意義である。]

製法10は、新規インドリン化合物 (I c') および (I d') を化合物 (I k) から製造する方法である。

化合物 (I c') は、製法9と同様に、製法1の化合物 (V I I I) に化合物 (I X) を反応させ化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法によって製造することができる。

化合物 (I d') は、化合物 (I c') の $-\text{COR}^{10}$ 基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。
(製法11)



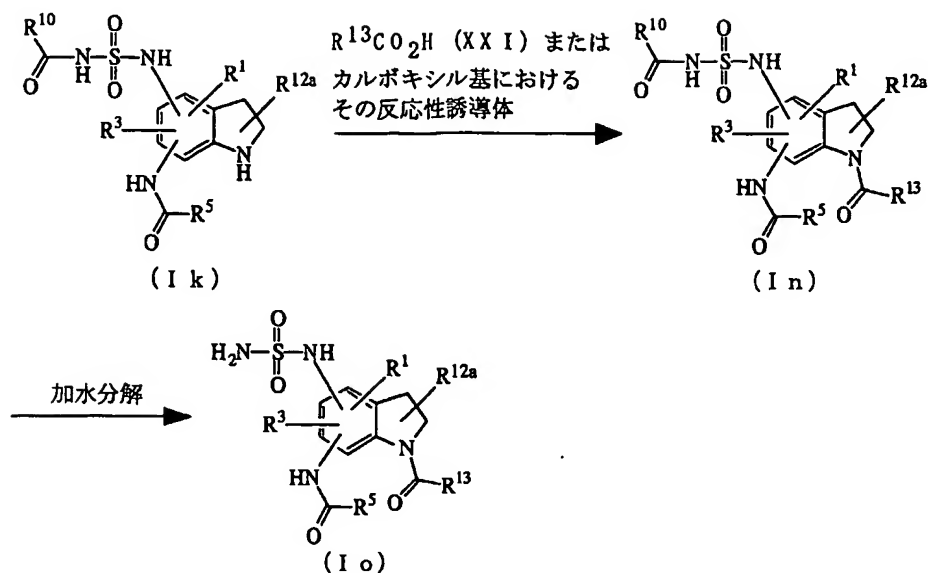
[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 および R^{12a} は前記と同意義であり、 R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す。]

製法 11 は、 R^2 が $-NHSO_2R^9$ (R^9 はアルキル基またはアリール基を示す) であり、 R^4 が $-COR^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す。) である新規インドリン化合物 (Im) を製造する方法である。

化合物 (XX I I) は、製法 1 の化合物 (I V) から化合物 (V I) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (V I I I) と化合物 (XX I) から製造することができる。

10 化合物 (Im) は、製法 1 の化合物 (I a) から化合物 (X) を経て化合物 (I b) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (XX I I) から製造することができる。

(製法 12)



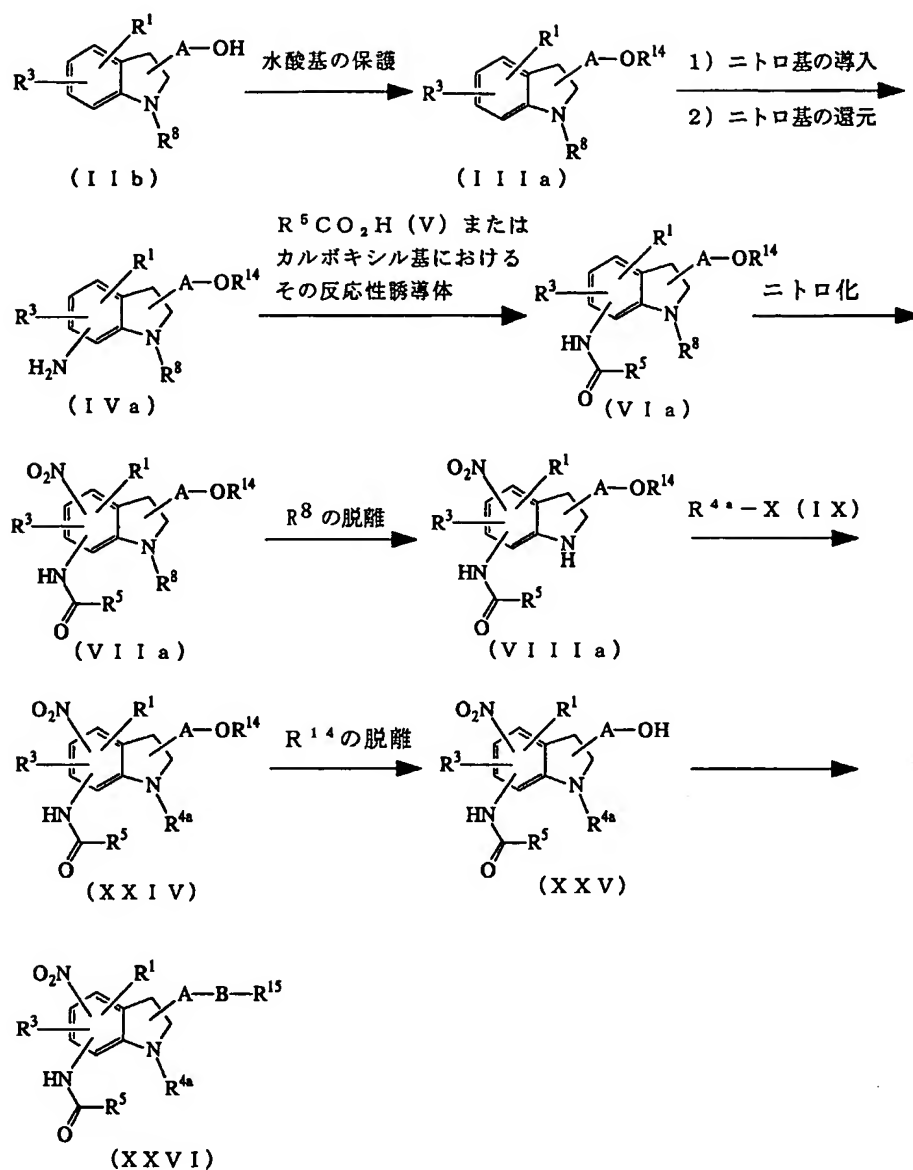
[式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{12a} および R^{13} は前記と同意義である。]

製法 12 は、一般式 (I) 中、 R^2 が $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}\text{COR}^{10}$ (R^{10} は低級アルキル基または低級アルコキシ基を示す。) または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり、 R^4 が $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキル基を示す。) である新規インドリン化合物 (In) および (Io) を製造する方法である。

化合物 (In) は、製法 11 と同様に、製法 1 の化合物 (IV) から化合物 (VI) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (Ik) と化合物 (XXI) から製造することができる。

化合物 (Io) は、化合物 (In) の $-\text{COR}^{10}$ 基を酸性またはアルカリ性の自体既知の方法で加水分解することによって製造することができる。

(製法 13)



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 およびAは前記と同意義であり、 R^{14} はヒドロキシ保護基を示し、 R^{15} は低級アルキル基を示し、そしてBは酸素原子または硫黄原子を示す。]

- 5 製法13は、 R^{12} が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である新規インドリン化合物(I)を製造するための中間体である化合物(XXVI)を製造する方法である。

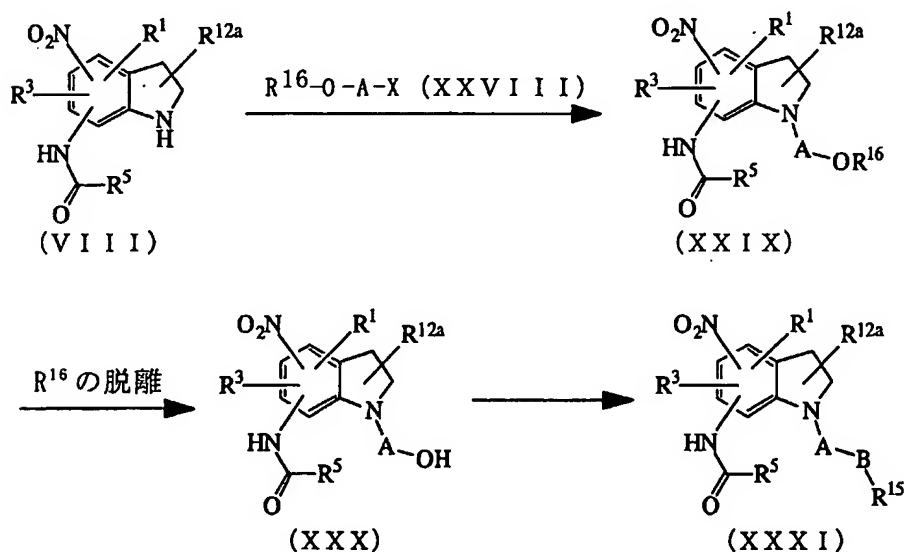
- R¹⁴におけるヒドロキシ保護基としては、例えば、メチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルエーテル、ベンジルエーテル、アリルエーテル、メトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、p-プロモフェナシルエーテル、トリメチルシリルエーテルなどのエーテルおよびアセタール類、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンゾイル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのエステル類等が挙げられる。
- 10 化合物(IV a)は、化合物(II b)のヒドロキシ基を自体公知の方法にて保護し、化合物(III a)を得、次に製法1の化合物(III)から化合物(IV)を製造する方法と同様の方法によって製造することができる。
- 化合物(XXIV)は、製法1の化合物(IV)から化合物(I a)を製造する方法と同様の方法によって化合物(IV a)から製造することができる。
- 15 化合物(XXV)は、化合物(XXIV)のヒドロキシ保護基R¹⁴を脱離させることによって製造することができる。ヒドロキシ保護基の脱離法は、その種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている自体既知の方法によって脱離することができる。
- 化合物(XXVI)は、化合物(XXV)のヒドロキシ基を、ハロゲン原子
- 20 (塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子)またはアルカンスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシまたはトルフルオロメタンスルホニルオキシ等)、アリールスルホニルオキシ(例えば、フェニルスルホニルオキシおよびトリルスルホニルオキシ等)等の脱離基に変換し、塩基の存在下、低級アルコールまたは低級アルキルチオール化合物と反応させることによる自体既知の方法によって、化合物
- 25 (XXVI)の-A-B-R¹⁵が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキルである化合物(XXVI)を製造することができる。

また、化合物 (XXVI) の $-A-B-R^{15}$ が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物 (XXVI) は、化合物 (XXV) と $R^{15}-X$ (化合物 (XXVII)) [式中、 R^{15} および X は前記と同意義である。] を反応させることによる自体既知の方法によっても製造することができる。

- 5 また、化合物 (XXVI) の $-A-B-R^{15}$ が低級アルキルチオ低級アルキル基である化合物 (XXVI) は、化合物 (XXV) のヒドロキシ基を自体既知の方法にてチオール基に変換し、化合物 (XXVII) を反応させることによっても製造することができる。

- 製法 13 で製造される化合物 (XXVI) は、製法 1 ~ 3 または製法 7 ~ 10 2 で中間体として使用され、それぞれ対応する新規インドリン化合物 (I) を製造することができる。

(製法 14)



- [式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^{12a} 、 R^{15} 、 X 、 A および B は前記と同意義であり、 R^{16} は水素原子またはヒドロキシ保護基を示す。]

製法 14 は、 R^4 が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である新規インドリン化合物 (I) を製造するための中間体で

ある化合物 (XXXI) を製造する方法である。

化合物 (XXIX) は、製法 1 の化合物 (VIII) と化合物 (IX) から化合物 (Ia) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (VIII) と化合物 (XXVIII) から製造することができる。

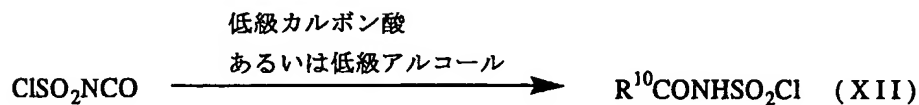
- 5 化合物 (XXX) は、 R^{16} がヒドロキシ保護基である場合、化合物 (XXIX) のヒドロキシ保護基 R^{16} を自体既知の方法によって脱離させることによって製造することができる。

また、化合物 (XXX) は、化合物 (VIII) と R^{16} が水素原子である化合物 (XXVIII) から製造することもできる。

- 10 化合物 (XXXI) は、製法 13 の化合物 (XXV) から化合物 (XXVI) を製造する方法と同様の方法によって化合物 (XXX) から製造することができる。

- 製法 14 で製造される化合物 (XXXI) は、製法 1～3 または製法 7～12 で中間体として使用され、それぞれ対応する新規インドリン化合物 (I) を製造することができる。

(製法 15)



[式中、 R^{10} は前記と同意義である。]

- 20 製法 15 は、製法 2、5 および 8 で使用する化合物 (XII) を製造する方法である。

- 化合物 (XII) は、クロルスルホニルイソシアネートから自体既知の方法によって製造することができ、低級カルボン酸と反応させることによって、 R^{10} が低級アルキル基である化合物 (XII) を、低級アルコールと反応させることによって、 R^{10} が低級アルコキシ基である化合物 (XII) をそれぞれ製造することができる。

化合物 (I) のインドリン骨格の 5 員環部に置換する R^{12} が低級アルキル

基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基の場合、 R^{12} が置換する炭素原子は不斉炭素となる。その場合、化合物（I）には、その不斉炭素に基づく立体異性体が存在するが、それらも本発明に含まれる。

- 5 上記のようにして得られた本発明化合物（I）は、従来公知の方法（例えば、クロマトグラフィー、再結晶等）により精製することができる。

また、当該化合物（I）は、自体既知の方法によって、その医薬上許容される塩にすることができる。

- 本発明の化合物（I）およびその医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、
10 症状、その他によって異なるが、例えば、高コレステロール血症患者に対して、成人に経口投与する場合、1回量0.1mg～50mg/kg体重を1日1～3回程度投与すればよい。

実施例

- 次に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらによっ
15 て限定されるものではない。

実施例 1

N-（4，6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-イル）
-2，2-ジメチルプロパンアミド

- （1）4，6-ジメチルインドール160gを酢酸800mLに溶解し、氷冷
20 下でシアノ水素化ホウ素ナトリウム138gを1時間で分割添加し、同温度で2時間攪拌した。反応溶液を氷水3L中に注加し、酢酸エチル2Lを加え、20℃以下で水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、水層を塩化ナトリウムで飽和した。酢酸エチル層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をベンゼン600mLに溶解し、無水酢酸
25 135gを加え、室温で1時間攪拌した後、析出晶を濾取した。濾液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、

先の結晶と合わせ、1-アセチル-4,6-ジメチルインドリンの結晶208 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=8.5Hz), 4.03 (2H, t, J=8.5Hz), 6.66 (1H, s), 7.89 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物200 gを酢酸4 Lに溶解し、氷冷下で臭素85 mLを滴下し、室温で30分間攪拌した。反応溶液を氷水20 L中に注加した後、亜硫酸水素ナトリウム5 gを加え、30分間攪拌した。析出晶を濾取し、クロロホルム2 Lに溶解した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた結晶性残渣をメタノールで再結晶し、1-アセチル-5-ブロモ-4,6-ジメチルインドリンの白色結晶185 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=8.5Hz), 4.03 (2H, t, J=8.5Hz), 7.99 (1H, s).

(3) 発煙硝酸44 mL、酢酸500 mLおよび濃硫酸500 mLの混液に、-5~0℃にて(2)で得られた化合物185 gを1時間で分割添加し、氷冷下で3時間攪拌した。反応溶液を氷水6 L中に注加した後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム3 Lに溶解した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、1-アセチル-5-ブロモ-4,6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶209 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.12 (2H, t, J=8.5Hz), 4.16 (2H, t, J=8.5Hz).

(4) (3) で得られた化合物75 gをクロロホルム-メタノール(1:1)の混液1 Lに溶解し、5%パラジウム-炭素10 gを加え、40℃にて2日間

- 常圧で接触水素添加した。一部析出する 1-アセチル-7-アミノ-4, 6-ジメチルインドリンの臭素酸塩をパラジウム-炭素と共に濾過し、得られた固形物を飽和重曹水にて中和し、クロロホルム 0.5 L で抽出した。濾液は溶媒を減圧下で留去し、残渣を同様に飽和重曹水にて中和し、クロロホルム 1 L で抽出した。先のクロロホルム層と合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下クロロホルムを留去した。得られた残渣をクロロホルム 300 mL に溶解し、塩化ピパロイル 27.7 g を加え、トリエチルアミン 29.1 g を 20℃以下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム 1 L を加え、5%クエン酸水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサン 200 mL を加え、攪拌して洗浄した後、濾取し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 49 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1677, 1639.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.27 (9H, s), 2.17 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 9.09 (1H, br-s).

- (5) (4) で得られた化合物 1.99 g を酢酸 20 mL に溶解し、氷冷下で発煙硝酸 0.41 mL を滴下した。50℃で 4 時間攪拌し、反応液を氷水に注加した。析出晶を濾取し、得られた結晶をクロロホルム 300 mL に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 2.2 g を得た。

- IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1641, 1583, 1528.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$),

9.07 (1H, br-s).

(6) (5) で得られた化合物 0.8 g をメタノール 8 mL に溶解し、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、80℃で15分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 50 mL に溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 0.68 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1597, 1508.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.35 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, br), 7.03 (1H, br-s).

(7) (6) で得られた化合物 3.5 g を N,N-ジメチルホルムアミド 40 mL に溶解し、窒素気流下、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 576 mg を分割添加した。室温で10分間攪拌した後、ヨウ化オクチル 2.6 mL を加え、さらに同温度で17時間攪拌した。水 100 mL を加えてジエチルエーテル 300 mL で抽出し、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 3.2 g を得た。

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1649, 1597, 1560, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.88 (3H, br-t), 1.08-1.51 (12H, m), 1.33 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.86 (2H, t), 3.23 (2H, br-t), 3.54 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, br-s).

実施例 2

25 N-(5-メタンスルホニルアミノ-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例 1 で得られた化合物 3.2 g をメタノール-トルエン (3:1) の混

液 120 mL に溶解し、5 % パラジウム-炭素 0.48 g を加え、室温で、 2 kg f / cm^2 にて 17 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 300 mL に溶解し、飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をクロロホルム 30 mL に溶解し、トリエチルアミン 3.32 mL を加え、氷冷下でメタンスルホンクロリド 1.23 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。クロロホルム 100 mL を加え、5 % クエン酸水、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 3.0 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3358, 1665, 1597, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.18-1.58 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.15 (2H, br-t), 3.24 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.10 (1H, br), 6.85 (1H, br-s).

実施例 3

N-[5-(N-アセチルスルファモイルアミノ)-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド

(1) 酢酸 2.0 mL に、氷冷下でクロロスルホンイソシアネート 3.04 mL を滴下し、n-ヘキサンを加えた。析出晶を濾取し、アセチルスルファモイルクロリドの結晶 5.31 g を得た。

(2) 実施例 1 で得られた化合物 3.0 g をメタノール-トルエン (3:1) の混液 110 mL に溶解し、5 % パラジウム-炭素 0.45 g を加え、室温で、 2 kg f / cm^2 にて 17 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム 300 mL に溶解した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣 (N-(5-アミノ-4,6-ジメチル-1-

5 オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド) 2. 6
7 g をクロロホルム 27 mL に溶解し、-10℃でトリエチルアミン 1. 2 mL
および (1) で得られた化合物 2. 25 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。
反応液に 10% クエン酸水を加え、クロロホルム 100 mL で抽出した。クロ
ロホルム層を飽和重曹水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで
乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶をトルエン 50 mL で再結
晶し、表題化合物の結晶 1. 84 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3302, 1701, 1649, 1163.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.00-1.70 (12H, m),
1.29 (9H, s), 1.93 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.77 (2H,
t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 5.00
(1H, br-s), 6.80 (1H, br-s), 7.09 (1H, s).

実施例 4

15 N-[5-(N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメ
チル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミ
ド

メタノール 0. 13 mL を塩化メチレン 2. 6 mL に加え、-20℃でクロ
ロスルホンイルイソシアネート 0. 29 mL を加え、-20℃~10℃で 20 分
間攪拌した。反応液に N-(5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルイ
20 ンドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 612 mg およびト
リエチルアミン 0. 46 mL を加え、-9℃でさらに 30 分間攪拌した。反応
液に塩化メチレンを加え、10% クエン酸水、飽和重曹水および飽和食塩水に
て順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で塩化メチレンを留去し
25 た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化
合物の結晶 601 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3300, 1736, 1655, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m), 1.95 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.15 (2H, br-t), 3.42 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 6.70 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s), 7.26 (1H, br-s).

5 実施例 5

N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニルスルファモイルアミノ)-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

tert-ブタノール 0.85 mL を塩化メチレン 17 mL に溶解し、-18℃でクロスルホンイルイソシアネート 0.77 mL を加え、同温度で 30 分間攪拌した後、N-(5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 1.66 g およびトリエチルアミン 1.24 mL を加え、-5℃でさらに 30 分間攪拌した。塩化メチレン 50 mL を加え、10%クエン酸水、飽和重曹水、次いで飽和食塩水各々 50 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で塩化メチレンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 1.9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3371, 3167, 1755, 1728, 1655, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.88 (3H, br-t), 1.05-1.80 (21H, m), 1.49 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.78 (2H, br-t), 3.17 (2H, br-t), 3.39 (2H, br-t), 6.69 (1H, br-s), 7.16 (2H, br-s).

実施例 6

N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

実施例 5 で得られた化合物 1.86 g をギ酸 7.5 mL に溶解し、氷冷下で 8.51 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 1.98 mL を加え、同温度で 20 分間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL を加え、析出晶を濾取し、表題化

物の結晶 1.34 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3290, 3225, 3059, 1676, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.84 (3H, br-t), 1.00-1.95 (21H, m),
2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.95-3.50 (4H, m), 3.81 (2H, br-t),
5 5.50-9.00 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.37 (1H, br-s).

実施例 7

N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

N- (5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 500 mg を塩化メチレン 5.0 mL
10 に溶解し、 -60°C でクロロスルホンイルイソシアネート 0.14 mL を滴下し、
同温度で 3 時間攪拌した後、6 M 塩酸 0.45 mL を加え、室温で 30 分間攪
拌した。反応溶液に水 50 mL を加え、クロロホルム 100 mL で抽出した。
クロロホルム層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧
15 下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣をクロロホルム-ジイソプ
ロピルエーテルの混液より再結晶し、表題化合物の結晶 407 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3510, 3364, 1701, 1672, 1654, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m),
1.41 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, br),
20 3.60-4.10 (2H, br), 4.00-5.60 (3H, br), 7.10 (1H, s), 9.35 (1H,
br).

実施例 8

N- (7-メタンスルホンイルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド

25 (1) 実施例 1 (1) で得られた化合物 11.0 g を酢酸 55 mL に溶解し、
反応温度が 50°C を越えないように適時冷却しながら発煙硝酸 3.7 mL を加
えた。同温度で 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテル 200 mL を加え、氷

冷下でさらに20分間攪拌した。析出晶を濾取し、1-アセチル-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリンの結晶10.7gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1663, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, s).

(2) 10%パラジウム-炭素1.4gをメタノール300mLに懸濁させた後、(1)で得られた化合物10.3gを加え、40℃、4kgf/cm²で4時間接触水素添加した。析出した結晶をクロロホルムに溶解した後、パラジウム-炭素を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にクロロホルム50mLを加え、飽和重曹水125mL、飽和食塩水100mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、1-アセチル-5-アミノ-4,6-ジメチルインドリンの結晶8.74gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1626.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.06 (3H, s), 2.16 (6H, s), 3.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.42 (2H, br-s), 3.97 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s).

(3) (2)で得られた化合物5.0gをクロロホルム50mLに懸濁させ、氷冷下でトリエチルアミン4.4mLおよび2,2-ジメチルウンデカノイルクロリド6.4gを加え、室温で30分間攪拌した。反応液にクロロホルム50mLを加え、5%クエン酸水100mL、飽和食塩水50mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下でクロロホルムを留去し、N-(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミドの油状物10.7gを得た。得られた油状物10.7gを酢酸50mLに溶解し、氷冷下で発煙硝酸1.5mLを加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水250mLを加え、30分間攪拌した。析出晶を濾取後、結晶をクロロホルム100mLに溶解し、飽和重曹水100mL、飽和食塩水50mLにて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル50mLを加えて濾

取し、N-(1-アセチル-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 8.73 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1659, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.72 (22H, m),
5 2.08 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, br-s).

(4) 10%パラジウム-炭素 1.2 g をメタノール 250 mL に懸濁させ、
(3) で得られた化合物 8.73 g を加え、40°C、4 kgf/cm² で 24
時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下でメタノールを留
10 去した。得られた残渣にクロロホルム 50 mL を加え、飽和重曹水 50 mL、
飽和食塩水 50 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロ
ロホルムを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル 40 mL
を加えて濾取し、N-(1-アセチル-7-アミノ-4, 6-ジメチルインド
リン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 7.49 g を得
15 た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1620, 1589, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.19-1.64 (22H, m),
2.00 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.20-4.90 (2H, br), 6.93 (1H, br-s).

(5) (4) で得られた化合物 1.0 g を塩化メチレン 10 mL に溶解し、氷
冷下でトリエチルアミン 0.37 mL およびメタンスルホンクロリド 0.2
mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルム 20 mL を加え、
5%クエン酸水 20 mL、飽和食塩水 20 mL にて順次洗浄した後、硫酸ナト
リウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、N-(1-アセチル-7-メタン
25 スルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメ
チルウンデカンアミドの粉末 1.16 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1645, 1634, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.70 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, br-s), 8.77-8.92 (1H, br).

- (6) (5) で得られた化合物 1.04 g をメタノール 10 mL に懸濁させ、
5 室温で水酸化ナトリウム 0.42 g の水 2.5 mL の溶液を加え、窒素雰囲気
下で 18 時間還流した。放冷後、メタノールを留去し、酢酸エチル 50 mL を
加え、5%クエン酸水 50 mL、飽和重曹水 50 mL、飽和食塩水 50 mL に
て順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。
得られた残渣を酢酸エチル 10 mL に加熱溶解した後、*n*-ヘキサン 10 mL
10 を加え、冷凍庫で 1 時間静置晶析させ、析出晶を濾取し、表題化合物の結晶 7
67 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1636, 1609, 1508, 1151.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.17-1.64 (22H, m),
1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.90-3.00 (5H, m), 3.45 (2H, t,
15 $J=8.0\text{Hz}$), 3.60-4.40 (1H, br), 6.99 (2H, br-s).

実施例 9

N-(7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-
イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド

- (1) N-(1-アセチル-7-アミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-
20 イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミド 5.0 g をクロロホルム 50 mL
に溶解し、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル 5.3 g を加え、同温度で 17 時
間攪拌した。減圧下でクロロホルムを留去し、得られた残渣をカラムクロマト
グラフィーで精製し、N-(1-アセチル-7-tert-ブトキシカルボニル
アミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデ
25 カンアミドの粉末 6.22 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.07-1.77 (31H, m),
2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$),

4.11 (2H, t, J=7.5Hz), 6.91 (1H, br-s), 8.20 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物 6.22 g をメタノール 60 mL に溶解し、室温で水酸化ナトリウム 2.4 g の水 15 mL の溶液を加え、窒素雰囲気下で 1.5 時間還流した。放冷後メタノールを留去し、得られた残渣にクロロホルム 100 mL を加え、5% クエン酸水 80 mL、飽和重曹水 30 mL、飽和食塩水 30 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサン 30 mL を加えて濾取し、N-(7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 4.81 g を得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1543, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.81-0.94 (3H, m), 1.29-1.77 (31H, m), 1.95 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.50-4.60 (1H, br), 2.96 (2H, t, J=8.0Hz), 3.58 (2H, t, J=8.0Hz), 6.13 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 2.03 g をアセトン 20 mL に溶解し、窒素雰囲気下、室温で炭酸カリウム 1.18 g およびヨウ化メチル 0.4 mL を加え、同温度で 2 時間攪拌した。5% クエン酸水 10 mL を加え、アセトンを減圧下で留去した。得られた残渣に酢酸エチル 50 mL を加え、5% クエン酸水 20 mL、飽和食塩水 20 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで 20 精製し、N-(7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,4,6-トリメチルインドリン-5-イル)-2,2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 1.25 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1603, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.80-0.93 (3H, m), 1.28-1.64 (31H, m), 25 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=8.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=8.0Hz), 5.96 (1H, br-s), 6.82 (1H, br-s).

(4) (3) で得られた化合物 1.23 g をギ酸 6 mL に溶解し、窒素雰囲気

下、氷冷下で 8.5 1 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 1.5 mL を加え、同温度で 15 分間攪拌した。飽和重曹水で中和した後、クロロホルム 50 mL で抽出して飽和食塩水 20 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサンを加えて濾取し、N-(7-アミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルウンデカンアミドの結晶 713 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.93 (3H, m), 1.17-1.66 (22H, m),
2.01 (6H, s), 2.75-2.99 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, br-s).

(5) (4) で得られた化合物 703 mg を塩化メチレン 7 mL に溶解し、窒素雰囲気下、氷冷下でメタンスルホニルクロリド 0.18 mL およびトリエチルアミン 1.0 mL を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液にクロロホルム 30 mL を加え、5%クエン酸水 30 mL にて 2 回、飽和食塩水 20 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物の結晶 510 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1528, 1148.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.72 (22H, m),
2.01 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.82-3.03 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.13 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

実施例 10

N-(5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 1 (4) で得られた化合物 10.0 g を濃塩酸 50 mL に溶解し、35%ホルマリン 4.2 g および塩化亜鉛 900 mg を加え、塩化水素ガスを

導入しながら 50℃ で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷水 200 mL に注加し、クロロホルム 150 mL で 2 回抽出した。クロロホルム層を合わせて飽和食塩水 150 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた N- (1-アセチル-5-クロロメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 10.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL に懸濁させ、フタルイミドカリウム 6.7 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。酢酸エチル 700 mL を加え、水 500 mL、飽和食塩水 300 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶液を濃縮した。析出品を濾取し、N- (1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-フタルイミドメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 12.4 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1770, 1708, 1674, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.98 (2H, s), 7.50-7.90 (4H, m), 9.13 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物 12.0 g をメタノール 100 mL およびクロロホルム 50 mL の混液に溶解し、ヒドラジン-水和物 2.1 g を加え、3 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム 200 mL に溶解した。飽和重曹水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた N- (1-アセチル-5-アミノメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミドをクロロホルム 100 mL に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル 6.0 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和食塩水 100 mL にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N- (1-アセチル-5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 11.5

gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1678, 1645, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.36 (2H, s), 4.40 (1H, br), 9.12 (1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 11.5 g をメタノール 200 mL に溶解し、2.42 M 水酸化ナトリウム水溶液 60 mL を加え、50℃で15時間撹拌した。減圧下でメタノールを留去した後、残渣をクロロホルム 200 mL に溶解し、水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを N,N-ジメチルホルムアミド 50 mL に溶解し、ヨウ化オクチル 11.4 g および炭酸カリウム 6.6 g を加え、40℃で15時間撹拌した。酢酸エチル 300 mL を加え、水 100 mL、飽和食塩水 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 7.9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1695, 1674, 1649, 1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (2H, s), 4.30 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

(4) (3) で得られた化合物 4.0 g をクロロホルム 100 mL に溶解し、氷冷下で 8 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 11 mL を加え、室温で1時間撹拌した。飽和重曹水 70 mL、飽和食塩水 70 mL にて順次洗浄し、硫酸ナト

リウムで乾燥した。得られた溶液に氷冷下でメタンスルホニルクロリド 9.39 g およびトリエチルアミン 8.30 g を加え、同温度で 30 分間攪拌した。5%クエン酸水 70 mL、飽和食塩水 70 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物 1.5 g をクロロホルム 30 mL に溶解し、氷冷下で 8 M 塩化水素の 2-プロパノール溶液 0.48 mL を加えた。減圧下でクロロホルムを留去し、表題化合物の粉末 1.2 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1666.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.79 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.40-4.20 (3H, br), 4.29 (2H, s), 4.98 (1H, br-s), 9.34 (1H, br-s).

実施例 1 ~ 10 に準じて、実施例 11 ~ 45 の化合物を合成した。

実施例 11

15 N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3203, 1666, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, br-t), 1.10-1.80 (6H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

実施例 12

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3124, 1652, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),

2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=8.0Hz), 3.45 (2H, t, J=8.4Hz), 6.09 (1H, br-s), 6.84 (1H, br-s).

実施例 1 3

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブ
5 チル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.92 (6H, d, J=6.0Hz), 1.20-1.60 (3H, m), 1.34 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=8.3Hz), 2.96 (3H, s), 3.19 (2H, br-t), 3.43 (2H, t, J=8.3Hz),
10 6.15 (1H, br-s), 6.86 (1H, br-s).

実施例 1 4

N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインド
リン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1662, 1506.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.80 (2H, m), 1.34 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44 (2H, t, J=8.4Hz), 6.23 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

実施例 1 5

20 N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3269, 1658, 1596.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (6H, d, J=6.4Hz), 1.20-1.60 (1H, m), 1.34 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=8.4Hz), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, d, J=6.4Hz), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz), 6.27 (1H, br-s), 6.81 (1H, br-s).

実施例 1 6

N- (1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3197, 1664, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21 (9H, s),
5 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.77 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.19
(2H, br-t), 3.37 (2H, br-t), 8.52 (1H, br-s), 8.67 (1H, br-s).

実施例 17

N- (4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3448, 3336, 3240, 3163, 2501, 1674, 1340,
1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.86 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30 (9H, s),
1.50-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m),
3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.53 (1H, br-s), 9.32
15 (1H, br-s).

実施例 18

N- (4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3589, 3471, 3340, 3230, 3138, 2528, 1672,
1340, 1186, 1164.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (3H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.00-2.00 (6H,
m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m),
3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.32
(1H, br-s).

25 実施例 19

N- (1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3456, 3340, 3244, 3136, 2732, 2522, 1674, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 0.90-2.00 (4H, m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m),
5 3.60-4.00 (2H, br-t), 4.20-8.20 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.33 (1H, br-s).

実施例 20

N- [1- (3-メチルブチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3233, 3105, 2472, 2362, 1672, 1629, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.30 (9H, s), 1.30-1.80 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br), 5.00-8.50 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.30 (1H, br-s).

15 実施例 21

N- [1- (2-メチルプロピル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3608, 3446, 3342, 3249, 3141, 2729, 2567, 2526, 1668, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.98 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.29 (9H, s), 1.80-2.50 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.80-3.40 (4H, m), 3.60-3.90 (2H, br), 5.00-8.00 (3H, br), 8.48 (1H, br-s), 9.27 (1H, br-s).

実施例 22

25 N- (1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 1665.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.16-1.69 (8H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.73-3.55 (6H, m), 2.97 (3H, s), 6.09 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

実施例 2 3

- 5 N- [4, 6-ジメチル-7-(2-プロパンスルホニルアミノ)インドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1647, 1142.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (28H, m), 2.03 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.00-3.80 (5H, m), 3.50-7.50 (2H, br),
10 8.95 (1H, br-s), 9.29 (1H, br-s).

実施例 2 4

N- [4, 6-ジメチル-7-(2-プロパンスルホニルアミノ)インドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルオクタンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1620.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (16H, m), 1.40 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.60-3.80 (6H, m), 6.70-7.10 (1H, br), 6.98 (1H, br-s).

実施例 2 5

- 20 N- [4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン-5-イル] -2, 2-ジメチルウンデカンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1639, 1165.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.80 (22H, m), 1.46 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.60-4.20 (2H, br), 2.88 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, br-s),
25 7.21 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

実施例 2 6

N- (4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-イル)

ー 2, 2-ジメチルウンデカンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m),
2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-7.80 (4H, br),
5 3.60-3.80 (2H, m), 8.80-9.00 (2H, br-s).

実施例 27

N- (4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) -2, 2-ジメチルウンデカンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1638.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m),
1.72 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.80-3.80 (5H, m), 5.06 (2H, br-s),
6.70-6.90 (1H, br), 7.35 (1H, br-s).

実施例 28

N- [4, 6-ジメチル-7- (2-プロパンスルホニルアミノ) インドリン
15 -5-イル] -シクロヘキサンカルボキサミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3330, 3204, 1649, 1512, 1377, 1145, 1136.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.20-2.50 (11H, m), 1.40 (6H, d,
 $J=6.8\text{Hz}$), 1.96 (6H, s), 2.91 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.25 (1H, septet,
 $J=6.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 4.74 (1H, br), 6.64 (1H, br),
20 7.26 (1H, br).

実施例 29

N- [4, 6-ジメチル-7- (1-オクタンスルホニルアミノ) インドリン
-5-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3327, 3165, 1632, 1607, 1510.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.10-1.60 (12H, m),
1.36 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.43
(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, br), 6.83 (1H, br), 7.00 (1H, br).

実施例 3 0

N- [4, 6-ジメチルー7-(2-プロパンスルホニルアミノ) インドリン
-5-イル] -ベンズアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1528, 1138.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.31 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.98 (3H, s),
2.10 (3H, s), 2.80-3.70 (5H, m), 4.80-5.20 (1H, br), 7.40-7.70
(3H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.42 (1H, br-s), 9.53 (1H, br-s).

実施例 3 1

- 10 N-(5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7
-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3193, 1662, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.12 (3H,
s), 2.60-3.00 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.26 (2H, br-
t), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, s).

- 15 実施例 3 2

N-(1-ブチルー5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリ
ン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3184, 3099, 1690, 1510, 1329, 1180, 1155.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.96 (3H, br-t), 1.10-2.30 (5H, m),
1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02
(3H, s), 3.50-4.20 (2H, m), 7.34 (1H, br-s), 9.59 (1H, br-s).

実施例 3 3

N-[5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルー1-(2-メチルプ
ロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

- 25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3236, 3032, 1692, 1506, 1321, 1175, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.95-1.35 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-
2.00 (1H, br), 2.10-2.55 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s),

2.85-3.40 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.60-4.30 (2H, m), 7.50 (1H, br-s), 9.66 (1H, br-s).

実施例 3 4

5 N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3211, 3148, 1670, 1508, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.20-2.40 (7H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.36 (1H, br-s), 9.58 (1H, br-s).

10 実施例 3 5

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 3080, 1686, 1666, 1506, 1325, 1157.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-2.40 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.12 (1H, br-s), 9.52 (1H, br-s).

実施例 3 6

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルブタンアミド

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3202, 1661, 1504, 1377, 1321, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.70-1.10 (6H, m), 1.10-1.90 (6H, m), 1.29 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br-s), 6.85 (1H, br-s).

25 実施例 3 7

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2-メチルプロパンアミド

2.85-3.40 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.60-4.30 (2H, m), 7.50 (1H, br-s), 9.66 (1H, br-s).

実施例 3 4

N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3211, 3148, 1670, 1508, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.20-2.40 (7H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.36 (1H, br-s), 9.58 (1H, br-s).

10 実施例 3 5

N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 3080, 1686, 1666, 1506, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-2.40 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.12 (1H, br-s), 9.52 (1H, br-s).

実施例 3 6

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルブタンアミド

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3202, 1661, 1504, 1377, 1321, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.70-1.10 (6H, m), 1.10-1.90 (6H, m), 1.29 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br-s), 6.85 (1H, br-s).

25 実施例 3 7

N- (1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2-メチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3263, 1657, 1520, 1377, 1310, 1155, 1144.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.77-1.90 (7H, m), 1.10 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.90-2.35 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.40-3.60 (6H, m), 2.89 (3H, s), 8.51 (1H, br-s), 8.93 (1H, br-s).

5 実施例 3 8

N- (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3176, 1656.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (2H, br-t), 2.89 (3H, s), 3.37 (2H, br-t), 4.00-4.20 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.70 (1H, br-s).

実施例 3 9

N- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸

15 塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3348, 2467, 2361, 1668, 1319, 1184, 1150.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, br), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.03 (5H, br-s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 7.27 (1H, br-s), 9.50-7.70 (1H, br).

20 実施例 4 0

N- (1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1662.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.10-3.60 (4H, m), 8.52 (1H, br-s), 8.63 (1H, br-s).

実施例 4 1

N- (1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル
インドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.30-1.80 (8H, m), 1.98
5 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70 (2H, br-t), 2.77 (3H, s), 3.37 (2H,
br-t), 4.20-4.60 (1H, m), 8.51 (1H, br-s), 8.68 (1H, br-s).

実施例 4 2

N- (1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジ
メチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3258, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.10-1.10 (5H, m), 1.21 (9H, s), 1.99
(3H, s), 2.10 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.78 (3H, s), 3.48
(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, br-s), 8.68
(1H, br-s).

15 実施例 4 3

N- (1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノイ
ンドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3200, 2480, 1705, 1665, 1502, 1335, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.28 (9H, s), 1.37-1.85 (8H, m), 2.13
20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.00-4.00 (3H, br), 3.11 (2H, br-t), 3.78
(2H, br-t), 6.70-7.00 (1H, br), 8.50 (1H, br-s), 9.23 (1H, br-s).

実施例 4 4

N- [5- (N-アセチルスルファモイルアミノ) -4, 6-ジメチル-1-
プロピルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3080, 1699, 1639, 1514, 1344, 1231,
1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.21 (9H, s),

1.92 (6H, s), 1.46 (2H, sextet, $J=8.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.28-3.39 (2H, m), 8.67 (1H, br-s), 9.26 (1H, br-s), 11.29 (1H, br-s).

実施例 4 5

- 5 N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチル-2-ブテニル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3130, 1641, 1600.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.19 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.74 (2H, br-t), 2.89 (3H, s),
10 3.34 (2H, br-t), 3.78 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.00-5.30 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.69 (1H, br-s).

実施例 4 6

- N- [1-(2-エトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-スルファモイル
アミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩
15 (1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド 800 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 8.0 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 0.93 mL、プロモエチルエチルエーテル 0.62 mL を加え、100℃ にて 16 時間攪拌した。
反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水 各々
20 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N- [1-(2-エトキシエチル) -4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 820 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1651, 1593, 1512.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.40-3.70 (8H, m), 7.97 (1H, br-s).

(2) (1) で得られた化合物 800 mg をメタノール 16 mL に溶解し、5%パラジウム-炭素 200 mg を加え、35℃、3 kgf/cm²にて11時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣にジエチルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、
5 N-[5-アミノ-1-(2-エトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 570 mg を得た。
IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3273, 1651, 1504, 1481.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.34 (9H, s), 1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.00-3.70 (10H, m),
10 7.45 (1H, br-s).

(3) tert-ブタノール 0.23 mL を塩化メチレン 4 mL に溶解し、-10℃にてクロロスルホニルイソシアネート 0.21 mL を滴下し、同温度にて20分間攪拌した。(2) で得られた化合物 400 mg、トリエチルアミン 0.33 mL を加え、同温度にて15分間攪拌した、反応液に酢酸エチル 50 mL
15 を加え、5%クエン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(2-エトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 44
20 0 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹; 3263, 3103, 1728, 1660, 1597.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.31 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.50-8.40 (1H, br), 7.80 (1H,
25 br-s).

(4) (3) で得られた化合物 420 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 235 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3543, 3226, 3115, 1676, 1657, 1630, 1504.

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s),
2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m),
3.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-5.00 (1H, br), 3.66 (2H, br-t); 3.78
5 (2H, br-t), 6.50-7.50 (2H, br), 8.46 (1H, br-s), 9.15 (1H, br-s).

実施例 4 7

N- [1- (2-メトキシエチル) - 4, 6-ジメチル-5-スルファモイル
アミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3363, 3136, 1680, 1628, 1504, 1339, 1178,
10 1161, 1126.

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H,
s), 2.96-3.11 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.20-4.40 (8H, m), 6.50-7.10
(1H, br), 8.30-8.50 (1H, br), 8.90-9.10 (1H, m).

実施例 4 8

15 N- [1- (2-エトキシエチル) - 5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-
ジメチルインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3200, 1663, 1506, 1317, 1190, 1151,
1123, 1109.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.32 (9H, s),
20 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s),
3.49 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.47-3.60 (4H, m),
5.70-5.90 (1H, m), 7.87 (1H, br-s).

実施例 4 9

N- [1- (2-メトキシエチル) - 5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-
25 ジメチルインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3200, 1662, 1600, 1505, 1318, 1190,
1151, 1114.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.31 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43-3.62 (6H, m), 5.78-6.00 (1H, m), 7.73 (1H, br-s).

実施例 50

- 5 N-(2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

- (1) 2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドール 14.5 g を酢酸 145 mL に溶解し、10℃にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 11.6 g を
10 分割添加し、同温度にて1時間攪拌した。水酸化ナトリウム 101 g の水 400 mL 溶液を滴下し、酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドリンの油状物 13.8 g を得た。得られた油状物をクロロホルム 138 mL に溶解し、氷冷下、無水酢酸 2
15 2 mL、トリエチルアミン 32.6 mL を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液を5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、2-アセトキシメチル-1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリンの油状物 18.3 g を得た。得られた油状物をメタノール 200 mL に溶解し、氷冷下、1 M 水酸化リチウム
20 水溶液 93 mL を加え、同温度にて30分間攪拌した。2 M 塩酸にて pH 4 に調整し、減圧下メタノールを留去した。得られた残渣にジエチルエーテル 100 mL を加え、氷冷下30分攪拌した後、析出晶を濾取し、1-アセチル-2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン 12.18 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3327, 1626, 1589.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.50-2.20 (1H, br), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.30-2.80 (1H, m), 3.00-3.40 (1H, m), 3.65 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.50-5.20 (1H, br), 6.20-8.00 (1H, br), 6.70

(1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 8.34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 83 mL に溶解し、窒素気流下、氷冷下で水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 1.39 g を分割添加した。室温にて 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 11.8 mL を加え、80°C にて 2 時間攪拌した。酢酸エチル 500 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水 各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリンの結晶 3.95 g を得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.20 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.65 (1H, m), 4.54, 4.98 (1H, br-s, br-s), 6.69 (1H, s), 6.60-6.90, 7.70-7.90 (1H, br, br).

15 (3) (2) で得られた化合物 4.17 g をクロロホルム 60 mL に溶解し、氷冷下臭素 1.0 mL を滴下し、同温度にて 20 分間攪拌した。反応溶液を 5% 亜硫酸水素ナトリウム水、5% 重曹水、飽和食塩水 各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、1-アセチル-5-ブromo-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン 5.2
20 1 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.31 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.70-3.00 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 4.50-4.60, 4.80-5.10 (1H, br, br), 6.70-7.00,
25 7.80-8.00 (1H, br, br).

(4) (3) で得られた化合物 5.21 g を酢酸 52 mL に溶解し、15°C にて濃硫酸 1.78 mL、発煙硝酸 1.12 mL を加え、同温度にて 20 分間攪

拌した。反応溶液を氷水 300 mL 中に注加後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム 100 mL に溶解した後、5%重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、1-アセチル-5-ブロモ-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶 5.9 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.82 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=9.8, 6.8\text{Hz}$), 4.55-4.65 (1H, m).

(5) (4) で得られた化合物 5.9 g をメタノール 185 mL に溶解し、5%パラジウム-炭素 1.78 g を加え、35°C, 3 kgf/ cm^2 にて 16 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣に酢酸エチル 50 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン臭化水素酸塩の結晶 4.95 g を得た。得られた結晶を塩化メチレン 50 mL に溶解し、ピバロイルクロリド 1.94 mL を加え、トリエチルアミン 4.4 mL を氷冷下にて滴下し、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を 5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(1-アセチル-2-メトキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 4.87 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3253, 1739, 1676, 1647, 1589.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.30-3.37 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.93 (1H, s).

(6) (5) で得られた化合物 1.5 g を酢酸 7.5 mL に溶解し、15℃にて濃硫酸 0.48 mL、発煙硝酸 0.28 mL を加え、同温度にて 20 分間攪拌した。反応溶液を氷水 150 mL 中に注加後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム 50 mL に溶解した後、5%重曹水、飽和食塩水
5 各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、N-(1-アセチル-2-メトキシメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.44 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3253, 1684, 1649, 1585, 1520.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=16.1, 8.3\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 8.92 (1H, s).

(7) (6) で得られた化合物 1.44 g をエタノール 14.4 mL に溶解し、
15 2M水酸化ナトリウム水溶液 4.77 mL を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチル 50 mL に溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、N-(2-メトキシメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.26 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3369, 3282, 1639, 1600, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J=16.1, 6.4\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$),
25 3.35-3.45 (2H, m), 3.40 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.74 (1H, br-s), 6.99 (1H, s).

(8) (7) で得られた化合物 1.25 g を N,N-ジメチルホルムアミド 6.

25 mLに溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン0.95 mL、
ヨウ化プロピル0.73 mLを加え、90℃にて14時間攪拌した。反応液に
酢酸エチル50 mLを加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々50 mLに
て順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラム
5 クロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メトキシメチル-4,6-ジメチ
ル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロ
パンアミドの結晶840 mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1647, 1591, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s),
10 1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.66 (1H, dd,
 $J=16.6, 5.6\text{Hz}$), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$),
3.35-3.45 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$),
3.85-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, s).

(9) (8) で得られた化合物830 mgをメタノール16.6 mLに溶解し、
15 5%パラジウム-炭素170 mgを加え、30℃、3 kgf/cm²にて11
時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、
得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル20 mLを加え、攪拌洗浄後、
濾取し、N-(5-アミノ-2-メトキシメチル-4,6-ジメチル-1-プロ
ピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶59
20 0 mgを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3265, 1652, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (9H, s),
1.40-1.55 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.62 (1H, dd,
 $J=16.1, 3.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.15-3.25
25 (2H, m), 3.32 (2H, br-s), 3.36 (3H, s), 3.38-3.44 (1H, m), 3.55-
3.65 (1H, m), 6.94 (1H, s).

(10) tert-ブタノール0.295 mLを塩化メチレン7.2 mLに溶解

し、 -10°C にてクロスルホニルイソシアネート 0.27 mL を滴下し、同温度にて20分間攪拌した。(9)で得られた化合物 540 mg の塩化メチレン 7.2 mL 溶液、トリエチルアミン 0.43 mL を加え、同温度にて15分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、5%クエン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-2-メトキシメチル-4,6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 560 mg を得た。

10 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3285, 1728, 1654, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.83 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.50 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=16.3, 6.1\text{Hz}$), 2.95-3.05 (1H, m), 3.13 (1H, dd, $J=16.3, 10.2\text{Hz}$), 3.25-3.30 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.5, 5.4\text{Hz}$), 3.75-3.85 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, br-s).

(11)(10)で得られた化合物 550 mg をギ酸 2.2 mL に溶解し、氷冷下8.7M塩化水素2-プロパノール溶液 0.38 mL を加え、同温度にて20分間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL を加え、析出晶を濾取し、表題
20 化合物の結晶 330 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3321, 3204, 1649, 1527.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.50-4.50 (4H, m), 8.20-8.50 (1H, br), 9.00-9.40 (1H, br).

実施例50に準じて、実施例51の化合物を合成した。

実施例51

N-(2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3322, 3197, 2789, 2716, 1652, 1532, 1323,
5 1218, 1197, 1155, 1123.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.45-1.65 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.63-2.78 (1H, m), 2.99 (0.5H, dd, $J=10.3, 5.9\text{Hz}$), 3.02 (0.5H, dd, $J=10.3, 6.4\text{Hz}$), 3.20-3.35 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$),
10 3.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-4.60 (3H, br), 6.60-7.00 (1H, br), 8.20-8.45 (1H, br), 9.05-9.40 (1H, m).

実施例 5 2

N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

15 (1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 1.0 g をクロロホルム 10 mL に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.69 mL、ブチルクロリド 0.52 mL を加え、同温度にて 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥
20 し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 0.94 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3194, 1670, 1645, 1583, 1529.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.03 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 1.50-2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.90-3.20 (2H, m), 4.16 (2H, br-t), 9.05 (1H, b-s).

(2) (1) で得られた化合物 0.9 g をメタノール 20 mL に溶解し、5 %
パラジウム-炭素 200 mg を加え、35℃、3 kgf/cm² にて 11 時間
接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得
られた結晶性残渣にジエチルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、濾取し、
5 N-(5-アミノ-1-ブチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-
2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 0.79 g を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3356, 3192, 1676, 1626, 1593.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.28 (9H, s),
1.50-2.00 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=6.8
10 Hz), 2.80-3.20 (2H, m), 3.57 (2H, br-s), 3.80-4.20 (2H, m), 9.37
(1H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 400 mg を用いて、実施例 50 (10) と同
様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)ス
ルファモイルアミノ-1-ブチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イ
15 ル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 548 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3283, 3141, 1741, 1720, 1676, 1625, 1583.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, J=7.6Hz), 1.26 (9H, s),
1.51 (9H, s), 1.50-1.90 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-
2.55 (2H, m), 2.70-2.90, 3.10-3.40 (2H, br, br), 3.95-4.10, 4.15-
20 4.30 (2H, br, br), 6.60 (1H, br-s), 7.50-7.80 (1H, s), 9.19 (1H,
s).

(4) (3) で得られた化合物 1.36 g を用いて、実施例 6 と同様に処理す
ることにより、表題化合物の結晶 618 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3315, 3217, 1666, 1627, 1583.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ; 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.17 (9H, s),
1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m),
2.75-3.20 (2H, br), 3.80-4.10, 4.20-4.40 (2H, br, br), 6.72 (2H,

s), 8.36 (1H, br-s), 9.07 (1H, s).

実施例 53

N-(2, 4, 6-トリメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

- 5 (1) 2, 4, 6-トリメチルインドール 480 mg を用いて、実施例 1 (1) と同様に処理することにより、1-アセチル-2, 4, 6-トリメチルインドリンの結晶 520 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1653, 1593.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.19 (3H, s),
10 2.30 (6H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.52 (1H, br), 6.83 (1H, s), 7.81 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 8.3 g を用いて、実施例 50 (3) と同様に処理することにより、1-アセチル-5-ブロモ-2, 4, 6-トリメチルインドリン 10.85 g を得た。

- 15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3651, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.47-3.48 (2H, m), 4.54 (1H, br), 7.95 (1H, s).

- (3) (2) で得られた化合物 540 mg を用いて、実施例 50 (4) と同様に処理することにより、1-アセチル-5-ブロモ-2, 4, 6-トリメチル
20 -7-ニトロインドリンの結晶 440 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1676, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.48-3.54 (2H, m), 4.48-4.64 (1H, m).

- (4) (3) で得られた化合物 1.0 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に
25 処理することにより、N-(1-アセチル-2, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 951 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3242, 1645.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.35-3.45 (2H, m), 4.44-4.59 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.98 (1H, br).

(5) (4) で得られた化合物 6.94 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-(1-アセチル-2, 4, 6-トリメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6.68 g を得た。

(6) (5) で得られた化合物 3.0 g を用いて、実施例 50 (7) と同様に処理することにより、N-(2, 4, 6-トリメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 2.56 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3269, 1643, 1519.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.29 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.58 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.97 (1H, s).

(7) (6) で得られた化合物 700 mg を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N-(2, 4, 6-トリメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 710 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3274, 1651, 1593, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.65 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J=16.1, 7.1\text{Hz}$), 2.95-3.05 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.73 (1H, s).

(8) (7) で得られた化合物 686 mg をメタノール 15 mL に溶解し、5%パラジウム-炭素 170 mg を加え、30℃、3 kgf/cm² にて 11 時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、

得られた結晶性残渣にジイソプロピルエーテル 20 mL を加え、攪拌洗浄後、
濾取し、N- (5-アミノ-2, 4, 6-トリメチル-1-プロピルインドリ
ン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 513 mg を得た。
tert-ブタノール 0.18 mL を塩化メチレン 1.8 mL に溶解し、-1
5 0℃にてクロロスルホンイソシアネート 0.16 mL を滴下し、同温度にて
20 分間攪拌した。先の結晶 500 mg、トリエチルアミン 0.26 mL を加
え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、5%ク
エン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム
10 クロマトグラフィーにて精製し、N- [5- (N-tert-ブトキシカルボニ
ル) スルファモイルアミノ-2, 4, 6-トリメチル-1-プロピルインドリ
ン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド 680 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3283, 3233, 1726, 1651, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.79 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19 (3H, d,
15 $J=6.4\text{Hz}$), 1.22 (9H, s), 1.30-1.50 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.95 (3H,
s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.00-3.15
(1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, br), 8.65 (1H, s),
9.11 (1H, s), 10.77 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 660 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理す
20 ることにより、表題化合物の結晶 384 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3204, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.83 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29 (9H, s),
1.39 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.50-1.90 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H,
s), 2.65-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m),
25 3.35-4.00 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, br), 6.50-7.50 (2H, br), 8.49
(1H, br-s), 9.30-9.70 (1H, br).

実施例 53 に準じて、実施例 54 および実施例 55 の化合物を合成した。

実施例 5 4

N- [1- (2-エトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3366, 3279, 1655, 1626, 1522, 1329, 1194, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.28-3.72 (7H, m), 3.72-4.60 (2H, br),
10 6.40-7.20 (1H, br), 8.25-8.50 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

実施例 5 5

N- [1- (2-メトキシエチル) -2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3339, 3258, 3180, 3040, 1653, 1624, 1528, 1339, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.40-4.70 (2H, br), 6.20-7.20 (1H, br), 8.25-8.50
20 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

実施例 5 6

N- [3- (2-メトキシエチル) -4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

25 (1) 4, 6-ジメチルトリプトフォール 16.53 g を酢酸 83 mL に溶解し、10℃にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 10.7 g を分割添加し、同温度にて1時間攪拌した。水酸化ナトリウム 60 g の水 200 mL 溶液を滴下し、

酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、3-(2-ヒドロキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの結晶 16.34 g を得た。得られた結晶 16.34 g をテトラヒドロフラン 160 mL に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル 22.39 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下テトラヒドロフランを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-ヒドロキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン 22.14 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3439, 1739, 1705, 1596.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.56 (9H, s), 1.37 (1H, br-s), 1.65-1.77 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.10-7.70 (1H, br).

(2) (1) で得られた化合物 22.1 g、ヨウ化メチル 9.47 mL を N,N-ジメチルホルムアミド 110 mL に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% オイルサスペンション) 3.92 g を分割添加した。同温度にて 30 分間攪拌し、酢酸エチル 500 mL を加え、5% クエン酸水、水、飽和食塩水各々 500 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、酢酸エチルを留去し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン 22.8 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1741, 1705.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.57 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.10-7.70 (1H, br).

(3) (2) で得られた化合物 22.7 g をギ酸 72 mL に溶解し、氷冷下 8.7 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 29 mL を加え、同温度にて 15 分間攪拌

した。n-ヘキサノージイソプロピルエーテル(5-1)混液500mLを加え、油状物を分離した。得られた油状物を水500mLに溶解し、重曹で中和した。酢酸エチル500mLで抽出し、水、飽和食塩水各々500mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの油状物14.0gを得た。

得られた油状物をクロロホルム155mLに溶解し、氷冷下、無水酢酸10.7mL、トリエチルアミン15.8mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を5%クエン酸水、5%重曹水、飽和食塩水各々200mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、得られた残渣

10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリンの油状物19.7gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.89 (1H, s).

15

(4) (3) で得られた化合物19.6gを用いて、実施例50(3)と同様に処理することにより、1-アセチル-5-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチルインドリン26.7gを得た。

20 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1581.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 8.00 (1H, s).

(5) (4) で得られた化合物26.6gを用いて、実施例50(4)と同様に処理することにより、1-アセチル-5-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶19.4gを得た。

25

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1737, 1681, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.65-1.75 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.45 (3H, m), 3.30 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m).

(6) (5) で得られた化合物 10 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に処理することにより、N-[1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 9.09 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3234, 1668, 1641, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.88 (1H, s), 9.07 (1H, br-s).

(7) (6) で得られた化合物 9.0 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-[1-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 10.96 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 1683, 1649, 1583, 1529.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.40-3.45 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 9.09 (1H, br-s).

(8) (7) で得られた化合物 9.3 g を用いて、実施例 50 (7) と同様に処理することにより、N-[3-(2-メトキシエチル)-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6.08 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3420, 3282, 1647, 1610, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.14

(3H, s), 2.22 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, d, J=9.5Hz), 4.49 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 1.5 g を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N-[3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.44 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3271, 1651, 1591, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.34 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.33 (3H, s), 3.52 (1H, t, J=9.3Hz), 6.76 (1H, br-s).

(10) (9) で得られた化合物 1.4 g を用いて、実施例 50 (9) と同様に処理することにより、N-[5-アミノ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 1.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.50-2.00 (2H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 6.93 (1H, br-s).

(11) (10) で得られた化合物 1.25 g を用いて、実施例 50 (10) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-3-(2-メトキシエチル)-4,6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 1.77 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3294, 1728, 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 1.33 (9H, s),

1.40-1.80 (4H, m), 1.50 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s),
2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.50 (6H, m), 3.33 (3H, s), 6.47 (1H, s),
6.87 (1H, s).

(12) (11) で得られた化合物 1.7 g を用いて、実施例 6 と同様に処理
5 することにより、表題化合物の結晶 1.08 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3280, 3093, 1678.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (9H, s),
1.60-1.80 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s),
3.00-3.10 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30-3.80 (5H,
10 m), 6.50-7.50 (2H, m), 8.45 (1H, br-s), 9.16 (1H, br-s).

実施例 57

N-(4,6-ジメチル-2-メチルチオメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド塩
酸塩

15 (1) 4,6-ジメチル-2-ヒドロキシメチルインドール 14.5 g を酢酸
145 mL に溶解し、10℃にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 11.6 g を
分割添加し、同温度にて1時間攪拌した。水酸化ナトリウム 101 g の水 40
0 mL 溶液を滴下し、酢酸エチル 1 L で抽出した。水、飽和食塩水各々 500
mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、
20 2-ヒドロキシメチル-4,6-ジメチルインドリンの油状物 13.8 g を得
た。得られた油状物をクロロホルム 138 mL に溶解し、氷冷下、無水酢酸 2
2 mL、トリエチルアミン 32.6 mL を加え、室温にて2日間攪拌した。反
応液を5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸
ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、2-アセトキシメチル
25 -1-アセチル-4,6-ジメチルインドリンの油状物 18.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.00 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H,
s), 2.36 (3H, s), 2.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=16.0$,

8.6Hz), 3.80-4.30 (2H, m), 4.40-5.20 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.40-8.00 (1H, br).

(2) (1) で得られた化合物 7.43 g を用いて、実施例 50 (3) と同様に処理することにより、2-アセトキシメチル-1-アセチル-5-ブロモ-4,6-ジメチルインドリン 9.46 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1747, 1660, 1651.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.95 (0.9H, br-s), 2.06 (2.1H, br-s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.90 (0.6H, br-s), 4.19 (1.4H, br-s), 4.62 (0.7H, br-s), 4.90-5.20 (0.3H, br), 6.80-7.00 (0.3H, br), 7.91 (0.7H, br-s).

(3) (2) で得られた化合物 9.34 g を用いて、実施例 50 (4) と同様に処理することにより、2-アセトキシメチル-1-アセチル-5-ブロモ-4,6-ジメチル-7-ニトロインドリンの結晶 10.04 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1744, 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.5, 6.8\text{Hz}$), 4.70-4.80 (1H, m).

(4) (3) で得られた化合物 10.0 g を用いて、実施例 50 (5) と同様に処理することにより、N-(2-アセトキシメチル-1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 7.7 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3265, 1740, 1674, 1639, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=15.9, 8.3\text{Hz}$), 4.00-4.15 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.90

(1H, s), 8.84 (1H, br-s).

- (5) (4) で得られた化合物 7. 7 g を用いて、実施例 50 (6) と同様に処理することにより、N-(2-アセトキシメチル-1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 7. 92 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3284, 1735, 1685, 1639, 1585.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.65-4.75 (1H, m), 8.82 (1H, br-s).

- (6) (5) で得られた化合物 7. 87 g をメタノール 79 mL に溶解し、氷冷下、1M水酸化リチウム水溶液 29. 1 mL を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応液にクロロホルム 300 mL を加え、10%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水各々 300 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。
- 15 減圧下クロロホルムを留去し、N-(2-ヒドロキシメチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 5. 7 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3273, 1651, 1597, 1515.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J=16.1, 5.6\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.50-3.60 (1H, m), 3.68 (1H, dt, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.70 (1H, br-s), 7.12 (1H, br-s).

- (7) (6) で得られた化合物 5. 34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 26 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 8. 48 mL、ヨウ化プロピル 6. 48 mL を加え、110℃にて 13 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 mL を加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-ヒドロキシメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 3.72 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3307, 1739, 1651, 1591, 1506.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J=16.1, 4.4\text{Hz}$), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.94 (1H, b-s).

(8) (7) で得られた化合物 3.7 g をクロロホルム 37 mL に溶解し、氷
10 冷下、メタンスルホニルクロリド 1.57 mL、トリエチルアミン 2.84 mL を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メタンスルホニルオキシメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチル
15 プロパンアミドの油状物 1.82 g を得た。得られた油状物を N,N-ジメチルホルムアミド 36 mL に溶解し、チオ酢酸カリウム 942 mg を加え、70°C にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 mL を加え、水、飽和食塩水各々 200 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸
20 エチルを留去し、N-(2-アセチルチオメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 1.39 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} : 3319, 1695, 1651, 1593, 1512.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=16.4, 4.9\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=13.7, 7.8\text{Hz}$), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J=16.4, 10.0\text{Hz}$), 3.24 (1H, dd, $J=13.7,$

4.1 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, br-s).

(9) (8) で得られた化合物 690 mg をメタノール 20.7 mL に溶解し、氷冷下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.96 mL を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、水、飽和食塩水各々 100 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、
5 N-(2-メルカプトメチル-4,6-ジメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 570 mg を得た。
IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3288, 1651, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s),
10 1.40-1.65 (2H, m), 1.50-1.80 (1H, br), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s),
2.60-2.75 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J=16.6, 5.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m),
3.21 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$), 3.30-3.40 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(10) (9) で得られた化合物 550 mg を N, N-ジメチルホルムアミド
15 5.5 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 0.32 mL、
ヨウ化メチル 0.12 mL を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 50 mL を加え、水、飽和食塩水各々 50 mL にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、N-(4,6-ジメチル-2-メチルチオメチル-5-ニトロ-1-プロピルインドリン-7-イル)-
20 2,2-ジメチルプロパンアミド 530 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3304, 1651, 1593, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s),
1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=12.7, 8.6\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m),
25 3.23 (1H, dd, $J=16.4, 9.7\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(11) (10) で得られた化合物 520 mg を用いて、実施例 53 (8) と

同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-4, 6-ジメチル-2-メチルチオメチル-1-プロピルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 430 mg を得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3242, 1728, 1651, 1597, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=12.7, 8.8\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=16.4, 4.9\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=12.7, 4.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.20-
10 3.35 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.85-8.15 (1H, br).

(12) (11) で得られた化合物 410 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 327 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3155, 1657, 1504, 1344, 1194, 1161.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.81 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.42-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=13.7, 8.8\text{Hz}$), 2.73-2.87 (1H, m), 2.89-3.06 (2H, m), 3.20-4.40 (2H, br), 3.22-3.37 (2H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.80-7.40 (1H, m), 8.20-8.40 (1H, br), 9.00-9.20 (1H, br).

20 実施例 58

N-[1-(6-ヒドロキシヘキシル)-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 3.15 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶解し、窒素気流下、ジイソプロピルエチルアミン 2.2 mL、6-ブ
25 モー 1-ヘキサノール 1.7 mL を加え、100℃にて14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 mL を加え、5%クエン酸水、水、飽和食塩水各々 1

00 mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[1-(6-ヒドロキシヘキシル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶1.6 gを得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.25-1.45 (4H, m), 1.33 (9H, s), 1.45-1.60 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=9.0Hz), 3.24 (2H, t, J=7.6Hz), 3.54 (2H, t, J=8.8Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 6.83 (1H, s).

- (2) (1) で得られた化合物1.57 gをN,N-ジメチルホルムアミド8 mLに溶解し、イミダゾール600 mg、tert-ブチルジメチルシリルクロリド664 mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル200 mLを加え、水、飽和食塩水各々100 mLにて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[1-(6-tert-ブチルジメチルシリルオキシヘキシル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド1.89 gを得た。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3290, 1647, 1593, 1508.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.10-1.70 (8H, m), 1.29 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.30-3.70 (4H, m), 6.70 (1H, s).

- (3) (2) で得られた化合物1.85 gをメタノール40 mLに溶解し、5%パラジウム-炭素370 mgを加え、35℃、3 kgf/cm²にて11時間接触水素添加した。パラジウム-炭素を濾過し、減圧下溶媒を留去した後、得られた結晶性残渣にジエチルエーテル20 mLを加え、攪拌洗浄後、濾取し、N-(5-アミノ-1-(6-tert-ブチルジメチルシリルオキシヘキシル)-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶1.60 gを得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3284, 1657, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.10-1.70 (8H, m), 1.35 (9H, s), 1.93 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.00-3.80 (2H, br), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m),
5 6.92 (1H, s).

(4) (3) で得られた化合物 400 mg を用いて、実施例 5 と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(6-tert-ブチルジメチルシリルオキシヘキシル)-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド 44

10 0 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3371, 3184, 1755, 1657, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.04 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.20-1.45 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 1.52 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
15 3.40-3.50 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br).

(5) (4) で得られた化合物 1.35 g を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 650 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3379, 3244, 3117, 1703, 1682, 1508.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20-1.40 (4H, m), 1.28 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, br), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.30-4.30 (1H, br), 3.70-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.70-7.00 (2H, br), 8.19 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.24 (1H, s).

25 実施例 57 に準じて、実施例 59 の化合物を合成した。

実施例 59

N-(2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルフ

アモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩
酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3146, 3063, 1651, 1504, 1339, 1192, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.81 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (3H, t,
5 $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H,
s), 2.50-2.70 (1H, m), 2.61 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.90 (1H, m),
2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40-4.40 (1H, br), 4.00-
4.20 (1H, m), 6.50-7.50 (2H, br), 8.30 (1H, br-s), 9.08 (1H, br-
s).

10 実施例 60

N- [1- (2-エチルチオエチル) - 4, 6-ジメチル-5-スルファモイ
ルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 1 (6) で得られた化合物 8. 0 g、2-プロモエタノール 5.
8 mL を用いて、実施例 50 (8) と同様に処理することにより、N- [1-
15 (2-ヒドロキシエチル) - 4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-
イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 6. 21 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 3233, 1641, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.04 (3H,
s), 2.89 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.30-3.40 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, br),
20 4.65 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.79 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.85 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 6. 21 g を用いて、実施例 57 (8) と同様
に処理することにより、N- [1- (2-アセチルチオエチル) - 4, 6-ジ
メチル-5-ニトロインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミ
ドの結晶 6. 53 g を得た。

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3267, 1703, 1645, 1589, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.32 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H,
s), 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),

3.35-3.45 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=9.0Hz), 7.07 (1H, s).

(3) (2) で得られた化合物 6.5 g を用いて、実施例 57 (9) と同様に処理することにより、N-[1-(2-メルカプトエチル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 5.54 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1645, 1593, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 1.43 (1H, t, J=7.0Hz), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.67 (2H, q, J=7.0Hz), 2.94 (2H, t, J=9.0Hz), 3.50 (2H, t, J=7.3Hz), 3.57 (2H, t, J=9.0Hz), 6.97 (1H, s).

(4) (3) で得られた化合物 1.5 g、ヨウ化エチル 0.65 mL を用いて、実施例 57 (10) と同様に処理することにより、N-[1-(2-エチルチオエチル)-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.4 g を得た。

15 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3277, 1645, 1591, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 (3H, t, J=7.4Hz), 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.4Hz), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 2.93 (2H, t, J=9.0Hz), 3.51 (2H, t, J=7.3Hz), 3.60 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.00 (1H, s).

20 (5) (4) で得られた化合物 780 mg を用いて、実施例 53 (8) と同様に処理することにより、N-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-1-(2-エチルチオエチル)-4,6-ジメチル-7-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの結晶 940 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 1732, 1653, 1518.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, q, J=7.3Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, t, J=8.8Hz), 3.43 (2H, t,

J=7.6Hz), 3.52 (2H, t, J=8.8Hz), 6.56 (1H, s), 7.08 (1H, br-s), 7.90-8.05 (1H, br).

(6) (5) で得られた化合物 920 mg を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 680 mg を得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3558, 3483, 3246, 3163, 1665, 1630, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, J=7.3Hz), 1.27 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.06 (2H, br-t), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-4.20 (2H, br), 3.70 (2H, t, J=7.8Hz), 6.30-7.20 (1H, br), 8.39 (1H, s), 9.05 (1H, s).

10 実施例 6 1

N- [4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

(1) 実施例 6 0 (3) で得られた化合物 1.5 g、ヨウ化メチル 0.53 mL を用いて、実施例 5 7 (10) と同様に処理することにより、N- [4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)-5-ニトロインドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.42 g を得た。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3280, 1732, 1647, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 2.93 (2H, t, J=8.8Hz), 3.52 (2H, t, J=7.3Hz), 3.61 (2H, t, J=8.8Hz), 6.98 (1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 1.0 g を用いて、実施例 5 3 (8) と同様に処理することにより、N- [5-(N-tert-ブトキシカルボニル)スルファモイルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルチオエチル)インドリン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの結晶 1.25 g を得た。

25 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3254, 1728, 1651, 1599, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.6Hz), 2.86 (2H,

t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, br-s), 7.90-8.15 (1H, br).

(3) (2) で得られた化合物 1.22 g を用いて、実施例 6 と同様に処理することにより、表題化合物の結晶 915 mg を得た。

5 IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3257, 3143, 1674, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 3.02 (2H, br-t), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-4.20 (2H, br), 3.68 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.50-7.00 (1H, br), 8.35 (1H, s), 9.00 (1H, s).

10 実施例 53 に準じて、実施例 62 および実施例 63 の化合物を合成した。

実施例 62

N-(2-ブチル-1, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3361, 3275, 3138, 1672.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.89 (3H, br-t), 1.26 (9H, s), 1.30-1.40 (4H, m), 1.50-1.65 (1H, br), 1.85-2.00 (1H, br), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.40-4.00 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=15.6, 7.1\text{Hz}$), 6.40-7.20 (1H, br), 8.44 (1H, br-s), 9.24 (1H, br-s).

20 実施例 63

N-(2-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3337, 3271, 1638.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.35 (9H, s), 1.50-1.70 (6H, m), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J=15.4, 8.3\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=15.6, 8.6\text{Hz}$), 3.15-3.35 (2H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.30 (1H, br), 7.07 (1H, br-s).

次に、本発明化合物の優れた性質を明らかにするために、以下のようにして肝ACAT阻害作用、THP-1細胞由来マクロファージ泡沫化抑制作用、マウス肝脂質分泌阻害作用、*in vitro* LDL過酸化阻害作用および経口投与時の血漿中濃度を測定した。

5 実験例1：肝ACAT阻害作用

体重2～2.5kgの雄性日本白色ウサギに、高コレステロール飼料（コレステロール1%を添加した飼料、日本クレア）を1日100gずつ与え、4週間飼育した後、麻酔下に放血屠殺し肝臓を摘出した。肝臓をホモジネートした後、4℃、10,000rpmで15分間遠心分離した。得られた上清をさらに4℃、41,000rpmで60分間遠心分離し、マイクロゾーム分画を得た。0.15Mリン酸緩衝液に、酵素標本としてのマイクロゾーム懸濁液、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはDMSOに溶解した被験化合物溶液3μL、反応基質となる[1-¹⁴C]-オレオイルCoAを加え、全量を300μLとした。37℃で20分間インキュベーションした後、クロロホルム-メタノール混液を加え、反応を停止させた。これに水を加えて混合し、クロロホルム層を分取し、溶媒を蒸発乾固させた後、n-ヘキサンに再溶解し、シリカゲルプレートを用いて薄層クロマトグラフィーを行った。シリカゲルプレート上のオレイン酸コレステリルのスポットをかき取り、液体シンチレーションカウンターで定量した。被験化合物の肝ACAT阻害活性をオレイン酸コレステリル生成阻害率（%）〔対照と比較してどれだけオレイン酸コレステリル生成が阻害されたか〕で表した。結果を表1に示す。

表 1

被検化合物	肝ACAT阻害率(%) (濃度: 10^{-6} M)	被検化合物	肝ACAT阻害率(%) (濃度: 10^{-6} M)
実施例 1	97.4	実施例 22	97.9
実施例 2	94.8	実施例 23	96.2
実施例 3	89.3	実施例 24	95.7
実施例 4	75.8	実施例 25	94.3
実施例 6	97.4	実施例 26	95.4
実施例 7	95.7	実施例 27	78.6
実施例 8	96.3	実施例 29	79.5
実施例 10	87.3	実施例 39	97.0
実施例 11	97.4	実施例 40	97.8
実施例 12	96.4	実施例 41	97.3
実施例 13	96.9	実施例 43	90.9
実施例 14	90.6	実施例 45	97.3
実施例 15	96.1	実施例 46	89.2
実施例 16	71.9	実施例 50	86.2
実施例 17	86.4	実施例 57	94.2
実施例 18	96.7	実施例 59	98.1
実施例 19	93.4	実施例 60	97.2
実施例 20	95.7	実施例 61	95.4
実施例 21	92.7		

実験例 2: THP-1 細胞由来マクロファージ泡沫化抑制作用 (コレステロールエステル蓄積阻害作用)

- 5 THP-1 (大日本製薬) 細胞を 10% ウシ胎児血清 (FBS) 含有 RPMI-1640 培地で継代培養し、購入後 6~13 代の細胞を使用した。FBS 含有 RPMI-1640 培地に懸濁し 4×10^5 cells/mL 濃度液を作製した。細胞懸濁液を 12 穴マイクロプレートに 1 mL ずつ播種し、マクロファージへの分化誘導剤として phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 200 nM を処置した。次いで別途遺伝的高脂血症ウサギ (KHC ウサギ、日本医科学動物資材研究所) 血漿由来 LDL から調製した Acetyl LDL $400 \mu\text{g/mL}$ を添加した。さらに DMSO に溶解し、FBS 含有 RPMI-1640 培地で希釈した被験化合物および対照溶媒を適用した。3 日間炭酸ガスインキュベータ内で培養した後、細胞をリン酸緩衝生理食塩液 (pH 7.0) で洗浄し、
- 15 n-ヘキサン/イソプロパノール (3:2) で脂質を抽出した。また、1 M-

NaOHで細胞を溶解し、タンパク質量を測定した。脂質抽出サンプル中の遊離コレステロールおよびコレステロールエステルをKunitomoらの方法(1983)に従って測定した。対照細胞中と被験化合物処理細胞中のコレステロールエステルを比較し、被験化合物によるコレステロールエステル蓄積阻害率を算出した。結果を表2に示す。

表 2

被検化合物	泡沫化阻害率 (%) (濃度: 10^{-6} M)	被検化合物	泡沫化阻害率 (%) (濃度: 10^{-6} M)
実施例 2	92.1	実施例 24	90.5
実施例 6	91.2	実施例 25	89.4
実施例 7	90.9	実施例 26	75.3
実施例 8	89.2	実施例 39	78.7
実施例 9	70.9	実施例 40	80.7
実施例 11	95.2	実施例 41	76.5
実施例 12	77.3	実施例 43	58.7
実施例 13	95.5	実施例 45	86.2
実施例 14	59.0	実施例 46	59.1
実施例 15	84.3	実施例 50	73.6
実施例 18	93.0	実施例 51	86.0
実施例 19	73.3	実施例 53	70.0
実施例 20	74.7	実施例 54	64.5
実施例 21	77.1	実施例 57	79.9
実施例 22	87.7	実施例 59	92.1
実施例 23	90.5		

実験例 3 : マウス肝脂質分泌阻害作用 (Triton WR-1339 法)

約5週齢の雄性Slc:ICRマウス(日本SLC)を昼間(9:00~18:00)のみ給餌し、1週間予備飼育した。この間水道水は夜間も自由に摂取させた。体重の平均および標準偏差がほぼ等しくなるように1群6匹として対照群と被験化合物群とに割り付けた。眼窩静脈叢からガラスキャピラリーを用いて麻酔下に約80 μ L採血し、採血30分後に予め5%アラビアゴム溶液に懸濁した被験化合物を10mg/kgの用量で経口投与した。投与30分後に予め生理食塩液で調製したTriton WR-1339 60mg/mL溶液を5mL/kgの用量で尾静脈内に投与した。Triton WR-13

- 39 投与3時間後に再び眼窩静脈叢から採血した。採取血液から血漿を分離し、血漿中TCを市販測定キット（和光純薬）を用いて測定し、Triton WR-1339投与後3時間の血中濃度変化を算出し、肝臓からのコレステロール分泌速度とした。対照群と被験化合物群の分泌速度を比較し、被験化合物による分泌阻害率を算出した。結果を表3に示す。

表 3

被験化合物		コレステロール分泌阻害率 (%) 10 mg/kg/day
実施例	2	39.0
実施例	11	40.7
実施例	12	49.8
実施例	13	53.9
実施例	14	41.7
実施例	15	42.0
実施例	16	40.9
実施例	17	44.4
実施例	18	41.4
実施例	22	39.9
実施例	39	57.7
実施例	41	58.5
実施例	45	54.8

実験例4: *in vitro* LDL過酸化阻害作用

- 体重約3kgのKHCウサギ耳動脈から採血し、常法に従いLDLを分離した。LDL懸濁液(0.5 mg protein/mL) 0.5 mLにDMSOまたはDMSOに溶解した被験化合物溶液5 μ L (終濃度 10^{-5} M)を添加し、直ちに硫酸銅水溶液5 μ L (終濃度5 μ M)を加え、37℃で1時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、EDTA・2Na溶液5 μ L (終濃度1 mM)を加え、直ちに試料中の過酸化脂質濃度を八木法により測定した。すなわち、試料中の過酸化脂質をチオバルビツール酸法で発色させマロンジアルデヒドとして測定し、被験化合物の活性をマロンジアルデヒド生成阻害率(%) [対照と比較してどれだけマロンジアルデヒド生成が阻害されたか] で表した。結果を表4に示す。

表 4

被験化合物	LDL過酸化阻害率 (%) (濃度: 10^{-5} M)
実施例 2	81.9
実施例 11	77.2
実施例 12	68.5
実施例 13	77.1
実施例 14	68.8
実施例 15	69.5
実施例 16	59.5
実施例 22	79.0
Probucol	33.8

実験例 5 : 経口投与実験

5 体重 200～250 g の SD 系雄性ラットに 5 % アラビアゴム溶液に懸濁させた被験化合物 10 mg / kg を強制経口投与した。投与 0.5、1、3、5 および 8 時間後に無麻酔下に採血し、常法によりヘパリン加血漿を分離した。これらの血漿中の被験化合物濃度を高速液体クロマトグラフ装置を用いて測定し、最高血中濃度を求めた。結果を表 5 に示す。

表 5

被験化合物	最高血中濃度 (μ g/mL)
実施例 11	1.98
実施例 12	3.05
実施例 13	1.36
実施例 14	2.30
実施例 15	1.68
実施例 16	2.90
実施例 22	1.12
実施例 41	2.03
実施例 53	1.31

10

産業上の利用可能性

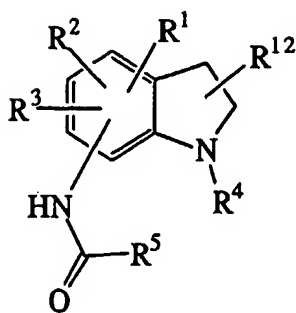
本発明化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、哺乳動物 (ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、ハムスター等) に対して、優れた ACAT 阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、ACAT 阻害剤お

よび脂質過酸化阻害剤として有用である。即ち、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病における動脈硬化性病変、脳および心臓等の虚血性疾患等の予防および治療に有用である。

- 5 本発明は、日本に出願された特願 2002-208878 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(I)

{式中、 R^1 および R^3 は同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^2 は $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す]、 $-\text{NHCONH}_2$ または $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す) を示す] で置換された低級アルキル基を示し、 R^4 は水素原子、ヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す)、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し、 R^5 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示し、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基を示す} で表される新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が同一または異なって、それぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R^2 が $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキ

- シカルボニル基を示す)を示す]、 $-\text{NHCONH}_2$ または $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基、アリール基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す) または低級アルコキシカルボニル基を示す)を示す] で置換された低級アルキル基であり、 R^4 が水素原子、
- 5 アルキル基、シクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基であり、そして R^5 はアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基であり、そして R^{12} が水素原子である、請求項1記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
3. 一般式(I)中、 R^2 が $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子を示す)を示す] であり、 R^4 がヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} は水素原子または低級アルキルを示す)、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、 R^5 がアルキル基であり、 R^{12} が水素原子、
- 10 低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である、請求項1記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
4. 一般式(I)中、 R^2 が $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 はアルキル基または $-\text{NHR}^7$ (R^7 は水素原子を示す)を示す] または $-\text{NHCONH}_2$ である、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 20 5. 一般式(I)中、 R^2 または $-\text{NHCOR}^5$ がインドリンの5位に結合し、他方がインドリンの7位に結合する、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
6. 一般式(I)中、 R^2 がインドリンの5位に結合し、 $-\text{NHCOR}^5$ がインドリンの7位に結合する、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその
- 25 医薬上許容される塩。
7. 一般式(I)中、 R^2 がインドリンの5位に結合し、 $-\text{NHCOR}^5$ がインドリンの7位に結合する、請求項4記載の新規インドリン化合物またはその

医薬上許容される塩。

8. 一般式 (I) 中、 R^4 が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基であり、 $R^{1,2}$ が水素原子または低級アルキル基である、請求項 6 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 5 9. 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、請求項 8 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
10. 一般式 (I) 中、 $R^{1,2}$ がインドリンの 2 位に結合する、請求項 6 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
11. 一般式 (I) 中、 R^4 がアルキル基であり、 $R^{1,2}$ が低級アルコキシ低級アルキル基または低級アルキルチオ低級アルキル基である、請求項 10 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
12. 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基である、請求項 11 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
13. 一般式 (I) 中、 R^1 および R^3 が低級アルキル基であり、 R^6 がアルキル基である、請求項 7 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 15 14. 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ (R^6 はアルキル基を示す) である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
15. 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ [R^6 は $-NHR^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 20 16. 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH CONH_2$ である、請求項 13 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
17. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (5) のいずれかである、請求項 2 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 25 (1) N- (5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-プロピルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- (2) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (3) N-(1-ブチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 5 (4) N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル) インドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (5) N-(5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
18. 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- (1) N-(5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (2) N-(1-ヘキシル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
- 15 19. 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- (1) N-(1-エチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (2) N-(5-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
- 20 20. 一般式(I)の化合物が次の(1)～(6)のいずれかである、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- (1) N-(4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 25 (2) N-(4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (3) N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチル-5-スルファモイルアミノイ

ンドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(4) N-[4, 6-ジメチル-1-(2-メチルプロピル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(5) N-(1-ブチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N-[4, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド。

21. 一般式(I)の化合物が次の(1)~(7)のいずれかである、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

10 (1) N-(7-メタンスルホニルアミノ-1, 4, 6-トリメチルインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(2) N-(7-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

15 (3) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル] - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(4) N-[7-(2-プロパンスルホニルアミノ)-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル] - 2, 2-ジメチルオクタンアミド、

(5) N-[4, 6-ジメチル-7-(p-トルエン)スルホニルアミノインドリン-5-イル] - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

20 (6) N-(4, 6-ジメチル-7-スルファモイルアミノインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド、

(7) N-(4, 6-ジメチル-7-ウレイドインドリン-5-イル) - 2, 2-ジメチルウンデカンアミド。

22. 一般式(I)の化合物が次の(1)~(5)のいずれかである、請求項2記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

25 (1) N-(4, 6-ジメチル-5-ニトロ-1-オクチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- (2) N- (5-メタンスルホニルアミノメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (3) N- (4, 6-ジメチル-1-オクチル-5-ウレイドインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 5 (4) N- [5- (N-アセチルスルファモイルアミノ) -4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド
- (5) N- [5- (N-メトキシカルボニルスルファモイルアミノ) -4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
- 10 23. 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ (R^6 はアルキル基を示す) である、請求項 9 または 12 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
24. 一般式 (I) 中、 R^2 が $-NH SO_2 R^6$ [R^6 は $-NHR^7$ (R^7 は水素原子を示す) を示す] である、請求項 9 または 12 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- 15 25. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、請求項 2 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。
- (1) N- (1-イソプロピル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 20 (2) N- [1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (3) N- (1-シクロブチルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- 25 (4) N- (1-シクロペンチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
- (5) N- (1-シクロペンチル-4, 6-ジメチル-5-スルファモイルア

ミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、

(6) N- (1-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド。

26. 一般式 (I) の化合物が N- [5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチル-1- (3-メチル-2-ブテニル) インドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミドである、請求項 3 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

27. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (6) のいずれかである、請求項 3 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- 10 (1) N- [1- (2-エトキシエチル) - 4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、
(2) N- [1- (2-エトキシエチル) - 2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、
15 (3) N- [1- (2-メトキシエチル) - 4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、
(4) N- [1- (2-メトキシエチル) - 2, 4, 6-トリメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド、
20 (5) N- [1- (2-エチルチオエチル) - 4, 6-ジメチル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩、
(6) N- [4, 6-ジメチル-1- (2-メチルチオエチル) - 5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩。

28. 一般式 (I) の化合物が次の (1) ~ (4) のいずれかである、請求項 3 記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

(1) N- (2-メトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド

ド、

(2) N- (2-エトキシメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- 5 (3) N- (2-メチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド、

- (4) N- (2-エチルチオメチル-4, 6-ジメチル-1-プロピル-5-スルファモイルアミノインドリン-7-イル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド。
10

29. 一般式(I)の化合物が次の(1)または(2)である、請求項3記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩。

- (1) N- [1- (2-エトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド、
15 (2) N- [1- (2-メトキシエチル) -5-メタンスルホニルアミノ-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル] -2, 2-ジメチルプロパンアミド。

30. 請求項1~29のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

31. 請求項1~29のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその
20 医薬上許容される塩を含有してなるアシル-コエンザイムA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

32. 請求項1~29のいずれかに記載の新規インドリン化合物またはその医薬上許容される塩を含有してなる脂質過酸化阻害剤。